



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Papel de la cronomedicina en la
prevención de patologías endocrinas**

**Role of chronomedicine in pathophysiology
and prevention of endocrine disorders**

Autora: Clara Escagedo Cagigas

Directora: Prof^a. Carolina Alonso González

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	- 3 -
ABSTRACT	- 3 -
INTRODUCCIÓN	- 4 -
CAPÍTULO 1. ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCADIANO	- 5 -
1.1. LOS RITMOS BIOLÓGICOS	- 5 -
1.2. EL SISTEMA CIRCADIANO	- 5 -
1.3. ORGANIZACIÓN MOLECULAR DEL MARCAPASOS CENTRAL.....	- 8 -
1.4. LOS RELOJES PERIFÉRICOS: EL TEJIDO ADIPOSO COMO MODELO	- 9 -
1.4.1. Genes reloj en el tejido adiposo: modelos de experimentación animal.....	- 10 -
1.4.2. Genes reloj en el tejido adiposo humano	- 10 -
1.5. RITMOS CIRCADIANOS EN LOS DIFERENTES PROCESOS FISIOLÓGICOS	- 11 -
1.5.1. Ritmos neuroendocrinos reguladores de la ingesta	- 11 -
1.5.2. Ritmos circadianos en el sistema digestivo.....	- 12 -
1.5.3. Ritmos en el metabolismo del tejido adiposo.....	- 13 -
1.5.4. Ritmos circadianos hormonales	- 13 -
1.5.5. Interacciones entre el metabolismo y los genes reloj	- 15 -
CAPÍTULO 2. PAPEL DE LA CRONODISRUPCIÓN EN PATOLOGÍAS ENDOCRINAS	- 17 -
2.1. CRONODISRUPCIÓN: DEFINICIÓN	- 17 -
2.2. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y CRONODISRUPCIÓN.....	- 20 -
2.2.1. Importancia del sueño en el balance energético y la obesidad.....	- 22 -
2.2.2. Relación entre los genes reloj y la obesidad	- 24 -
2.2.3. Papel de los polimorfismos de genes reloj en el riesgo metabólico	- 28 -
2.2.4. Relación entre los horarios de ingesta y la obesidad.....	- 29 -
2.3. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE DIABETES Y CRONODISRUPCIÓN	- 35 -
2.3.1. Evidencias epidemiológicas que relacionan la reducción de sueño y la DM2	- 36 -
2.3.2. Papel de la melatonina en la resistencia a la insulina.....	- 37 -

CAPÍTULO 3. FUTURO DE LA CRONOMICINA EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD, EL SD. METABÓLICO Y LA DIABETES	- 41 -
3.1. CRONOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y EL SD. METABÓLICO	- 42 -
3.1.1. Tratamiento no farmacológico.....	- 42 -
3.1.2. Tratamiento farmacológico.....	- 44 -
3.2. CRONOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2.....	- 46 -
3.2.1. Modelos animales: evidencia preclínica	- 46 -
3.2.2. Evidencia clínica en humanos	- 47 -
CONCLUSIONES	- 49 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 50 -

RESUMEN

El **reloj biológico** permite sincronizar todos los procesos fisiológicos con los cambios ambientales producidos cada 24 horas, siendo la **melatonina** una pieza clave en la coordinación de todos estos ritmos biológicos. En el último siglo, los cambios en nuestro ritmo de vida han hecho que adquiramos hábitos cada vez más nocturnos, alterando nuestros horarios de sueño e ingesta y exponiéndonos cada vez más a la luz artificial durante la noche, la cual inhibe la secreción normal de melatonina y altera nuestros ritmos biológicos, generando **cronodisrupción**. De la misma manera, la cronodisrupción ocasiona alteraciones en la expresión de los genes reloj del sistema circadiano.

Por otro lado, existen evidencias que relacionan la cronodisrupción con alteraciones metabólicas, cambios en las hormonas que regulan el apetito, o con la secreción de insulina. Todo ello en su conjunto puede contribuir, al menos en parte, sobre la **obesidad**, el síndrome metabólico o la **diabetes**, patologías cada vez más frecuentes en nuestra sociedad.

Finalmente, la secuencia lógica será preguntarse si la intervención clínica para regular los ritmos biológicos (**cronomedicina**) podría tener un papel clave a la hora de prevenir y tratar dichas patologías.

Palabras clave: reloj biológico, melatonina, cronodisrupción, obesidad, diabetes.

ABSTRACT

The **biological clock** allows for synchronization of all physiological processes with the environmental changes that occur every 24 hours, and **melatonin** is a key player in the coordination of these biological rhythms. In the last century, changes in our lifestyle have contributed to create nightly habits that shift our eating and sleeping patterns and expose us to artificial light during night-time, which inhibits the normal secretion of melatonin and, in turn, disturbs our biological rhythms, causing **chronodisruption**. In the same way, chronodisruption triggers changes in the expression of the circadian rhythm's "clock genes".

On the other hand, there is evidence that relates chronodisruption with metabolic alterations, variations in the levels of hormones that control appetite, or changes in insulin secretion. The aforementioned changes can contribute, at least in some degree, to **obesity**, metabolic syndrome, or **diabetes**, all of which are increasingly frequent in our society.

Finally, it seems logical to wonder if clinical intervention to regulate biological rhythms, **chronomedicine**, could have a role in preventing and treating these diseases.

Keywords: biological clock, melatonin, chronodisruption, obesity, diabetes.

INTRODUCCIÓN

En el último siglo nuestro estilo de vida ha cambiado drásticamente ya que hemos ido adquiriendo hábitos de vida cada vez más nocturnos, las horas de sueño se han visto reducidas, los patrones de sueño se han vuelto irregulares y ha aumentado notablemente la exposición a la luz artificial durante la noche. Por otra parte, la comida se ha vuelto abundante, cada vez es más frecuente el picoteo entre horas, y los tiempos de las comidas se han ido desplazando hacia horas más tardías. Todos estos cambios tienen como consecuencia la alteración y desincronización de nuestros ritmos biológicos, es decir, la **cronodisrupción**.

Por otro lado, se ha producido un incremento preocupante de patologías de origen endocrino tales como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Existen numerosas evidencias recogidas en la literatura que relacionan por ejemplo la falta de sueño o la exposición a la luz durante la noche con un incremento de este tipo de enfermedades, especialmente debido a cambios a nivel metabólico y/o en la secreción de hormonas clave en el metabolismo de los sustratos y en la regulación del apetito. Asimismo, se han demostrado cambios también a nivel de la expresión de la maquinaria molecular que regula nuestro reloj biológico.

El objetivo de este trabajo será llevar a cabo una revisión bibliográfica de los trabajos publicados en las bases de datos científicas y que relacionan las alteraciones del sueño o la cronodisrupción con una mayor incidencia de patologías como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Para ello, el trabajo se ha organizado en tres capítulos:

En el primero de ellos se explican las bases fisiológicas de los ritmos biológicos y el sistema circadiano. Se revisará la organización funcional y molecular, tanto a nivel del marcapasos central como de los relojes periféricos, tomando como ejemplo el tejido adiposo. Asimismo, se explorarán los ritmos circadianos de los diferentes procesos fisiológicos implicados en el metabolismo.

En el segundo capítulo se define el término “cronodisrupción” y se revisan las principales evidencias científicas que relacionan la cronodisrupción con la obesidad y la diabetes tipo 2, sustentadas tanto en datos epidemiológicos como en modelos experimentales. Así por ejemplo se profundizará en la importancia del sueño y los horarios de ingesta en relación con el balance energético; la relación entre los genes reloj y la obesidad; o el papel de la melatonina en la resistencia a la insulina, entre otros.

El tercer y último capítulo estará centrado en el posible papel que podría tener la **cronomedicina** en la prevención y el tratamiento de estas patologías, dividiendo las medidas de intervención en tratamiento farmacológico y no farmacológico, y de nuevo, basándonos en información científica obtenida de modelos animales y de estudios en humanos.

CAPÍTULO 1. ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCADIANO

1.1. LOS RITMOS BIOLÓGICOS

El adecuado funcionamiento de los ritmos circadianos endógenos permite a los organismos predecir y anticiparse a los cambios ambientales que se producen cada 24 horas, adaptando así sus funciones fisiológicas y su comportamiento a dichos cambios.

Se define como **ritmo biológico** a la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo (1). Se trata de una propiedad conservada en todos los niveles de organización biológica y conforman un proceso adaptativo al entorno, que proporciona un orden temporal interno fundamental para la supervivencia de las especies mediante la optimización del metabolismo y la utilización de la energía para el sostenimiento de los procesos vitales del organismo (2).

A pesar de que el sistema circadiano depende de un marcapasos endógeno para su regulación, existen una serie de estímulos que son capaces de sincronizar nuestros ritmos, entre los que destaca **el fotoperiodo**. Si no existen referencias externas, nuestro reloj biológico seguiría un ritmo de aproximadamente 25 horas. Bajo condiciones ambientales naturales, nuestro reloj se “reajusta” cada día gracias a la señal periódica del ciclo luz/oscuridad dando lugar a ritmos de 24 horas. Esto es lo que se denomina ritmo circadiano, como por ejemplo el ciclo sueño-vigilia. No obstante, dependiendo de la periodicidad con la que se sucedan, también existen los **ritmos infradianos** con un periodo mayor de 24 horas, como el ciclo menstrual; y por último, los **ultradianos** son aquellos cuyo periodo es menor de 24 horas como el ritmo respiratorio o el ritmo cardiaco (3).

Asimismo, la adaptación al ciclo luz/oscuridad supone un proceso de adaptación fisiológica que produce a su vez una sincronización de múltiples variables homeostáticas al fotoperiodo, tales como la presión arterial, la temperatura corporal, la secreción hormonal o incluso las habilidades cognitivas (3). Asimismo, y centrándonos en el tema objeto de este trabajo, es importante destacar que la mayor parte de los componentes de la homeostasis energética están sujetos a regulación circadiana, que sincroniza el aporte y el consumo de energía con los cambios periódicos en el ambiente (4).

1.2. EL SISTEMA CIRCADIANO

El sistema circadiano de los mamíferos es una red jerárquicamente organizada de estructuras responsables de generar y sincronizar los ritmos circadianos con el ambiente (5). Dentro de la organización funcional de este sistema podríamos encontrar:

- La **maquinaria oscilatoria o relojes biológicos**.
- Los **estímulos (inputs)** que aportan información sobre los cambios externos y que son responsables de la sincronización del reloj interno al ambiente.

- Los **mediadores endógenos (outputs)**, que son las señales producidas por el sistema circadiano interno y que se encargan de sincronizar los distintos relojes internos presentes en el organismo (6).

El marcapasos central se corresponde con el **núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior (NSQ)**, y una serie de relojes periféricos localizados en prácticamente todas las células de nuestro organismo. El NSQ presenta un periodo endógeno que es ligeramente superior a 24 horas en humanos. Sin embargo, este reloj central es capaz de reajustarse diariamente al recibir la información procedente de la retina del ciclo luz-oscuridad de tal forma que se sincroniza con el ambiente y genera ciclos de 24 horas. Las modificaciones en intensidad y duración de la iluminación ambiental la detectan los **fotorreceptores retinianos**, y se transmiten a los NSQ del hipotálamo (considerados como reloj biológico). Estos fotorreceptores están situados en la capa más externa de la retina y son los encargados de convertir la energía luminosa en potenciales eléctricos. Hay dos tipos de fotorreceptores:

- **Conos:** más abundantes en el centro de la retina. Contienen un fotopigmento que son las **opsinas**, son menos sensibles a la luz (apropiados para visión diurna). Existen tres tipos de fotopigmentos, cada uno de ellos más sensible a una determinada longitud de onda.
- **Bastones:** más abundantes en la periferia. El fotopigmento es la **rodopsina** que es de 10-30 veces más sensible que la de los conos.

Más concretamente, la luz que incide sobre la retina activa los fotopigmentos (opsinas) de conos y bastones, e inicia las señales neurales. En humanos, la mayor parte de las fibras de las células ganglionares de la retina llegan al cuerpo geniculado lateral (localizado en el tálamo) y de ahí las células envían sus axones a una zona específica del córtex occipital. A través de los nervios ópticos, hace sinapsis en los núcleos geniculados laterales (NGL) y termina en las áreas corticales visuales. Esta vía es responsable de la visión consciente.

Asimismo, en el año 2002 se describió que luz activa a las células ganglionares de la retina que contienen un tipo distinto de fotopigmento **melanopsina** (7), que es sensible a la luz azul. Estas células ganglionares que expresan melanopsina envían la información directamente al hipotálamo a través del **tracto retino-hipotalámico (TRH)**. Las señales neurales que se originan en la retina se envían al hipotálamo a través de los axones de las células ganglionares, que constituyen el nervio óptico. En el quiasma, estas fibras se separan del tracto óptico principal para dirigirse al NSQ, de donde parte la vía multisináptica que hace escala en el NPV del hipotálamo y la columna intermedio-lateral de la médula espinal. De allí los axones preganglionares establecen conexión con las neuronas del ganglio cervical superior (GCS) perteneciente al sistema simpático, donde hacen sinapsis con las neuronas postganglionares cuyos axones amielínicos (nervios conarios), en ausencia de luz, liberan NE en la proximidad de los pinealocitos. La unión de la NE a receptores β_1 adrenérgicos en la membrana de los pinealocitos (señal “on”) marca el inicio de la síntesis de melatonina.

A

Diagram illustrating the anatomical pathway of melatonin synthesis and secretion. The pathway involves the Retina (RHT), Nucleo supraquiasmático (SCN), Núcleo supraquiasmático (PVN), Glándula pineal, and finally the secreción de melatonina. The pineal gland is shown with NA (Núcleo anterior) and IML (Interno medial lateral) nuclei. The SCN is shown with a clock icon. The RHT is shown with a light signal (Señal luminica) and a clock icon.

B

Diagram illustrating the biochemical synthesis of melatonin. The pathway starts with Tryptófano, which is converted to 5-Hidroxitriptófano by Tryptófano hidroxilasa (TPH). 5-Hidroxitriptófano is then converted to Serotonina by Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC). Serotonina is converted to N-acetilserotonina by AA-NAT. N-acetilserotonina is converted to Melatonina by HIOMT (Hidroxiindol-O-metiltransferasa). The final product, Melatonina, is shown with its chemical structure.

C

Graph showing Melatonina en plasma (pg/ml) versus Hora del día. The graph is divided into two phases: LUZ (Light) and OSCURIDAD (Darkness). Melatonin levels are low during the light phase and increase significantly during the dark phase, peaking around 02:00.

Hora del día	Melatonina en plasma (pg/ml)
11:00	20
14:00	15
17:00	15
20:00	25
23:00	60
02:00	80
05:00	65
08:00	25

La melatonina interviene de forma compleja en el sistema circadiano porque sus receptores de membrana (MT₁, MT₂, MT₃) se expresan en el propio SNC; por tanto, se produce retroalimentación por parte de esta indolamina para modular las eferencias circadianas de otras células en el cerebro y el organismo. La melatonina es uno de los marcadores periféricos más usados para valorar el ritmo circadiano de cada persona ya que sus niveles plasmáticos reflejan la función rítmica del SNC. En clínica es posible medir su concentración en saliva o en el plasma, en tanto que el 6-sulfato de oximelatonina (aMT6S), un metabolito generado por la degradación de dicha hormona, se cuantifica en la orina.

Por otro lado, aunque el estímulo lumínico es la señal de entrenamiento principal para el NSQ, existen otros estímulos que actúan como sincronizadores: los ciclos ingesta-ayuno y el ejercicio físico programado (ciclos actividad/reposo), especialmente importantes para los relojes periféricos (5,6,9). Los relojes periféricos deben recibir inputs periódicos del NSQ para prevenir la pérdida de su actividad rítmica pero también son sensibles a sus propios sincronizadores como la ingesta, la temperatura local, los glucocorticoides o el ácido retinoico (5).

El marcapasos central sincroniza la actividad de los **relojes periféricos** a través de la secreción cíclica de hormonas y/o la actividad del sistema nervioso autónomo (balance simpático/parasimpático)(6,10). Así por ejemplo la secreción cíclica de glucocorticoides es una de las vías hormonales coordinadoras más importante e integra la cooperación entre el NSQ, el sistema autónomo y el tejido adrenocortical responsable de la secreción de estas hormonas. Además, los complejos ligando-receptor se unen a la región promotora de múltiples genes reloj regulando su transcripción, y a su vez, múltiples proteínas reloj regulan la actividad de dichos receptores. Por todo ello los glucocorticoides suponen una señal de coordinación esencial y tienen un papel importante en la regulación de la sensibilidad de los tejidos periféricos a las distintas señales sistémicas durante el día (11).

Por último, la actividad del sistema nervioso autónomo también varía con la exposición lumínica, efecto que desaparece en los animales con un NSQ lesionado. El NSQ está conectado a los diferentes órganos periféricos, como el tejido adiposo, las glándulas suprarrenales, el corazón, los riñones, el hígado, los ovarios o el páncreas, a través de neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Se ha visto gracias a experimentos electrofisiológicos, que estas vías del sistema nervioso autónomo que conectan el NSQ con los tejidos periféricos suponen una ruta de comunicación independiente de la que constituyen las conexiones del NSQ con los centros neuroendocrinos (11).

1.3. ORGANIZACIÓN MOLECULAR DEL MARCAPASOS CENTRAL

Los ritmos circadianos se producen como consecuencia de la expresión de los llamados **genes reloj**, que codifican una serie de proteínas capaces de generar mecanismos autorreguladores a través de procesos de feedback positivos y negativos (10).

Por una parte, los elementos positivos son dos factores de transcripción: CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) y BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-like Protein 1*). Además, CLOCK tiene un homólogo, NPAS2 (*Neuronal PAS Domain Protein 2*). (10,12). CLOCK (o su homólogo NPAS2) y BMAL1 forman un heterodímero que se une a la región promotora de una serie de genes reloj como *Period* (*PER 1*, *PER2*, *PER3*) y *Cryptochrome* (*CRY1*, *CRY2*). A su vez, PER/CRY dimerizan y en el núcleo inhiben al complejo CLOCK/BMAL1, conformando así los principales elementos negativos. El dímero CLOCK/BMAL1 también activa a los receptores nucleares *REV-ERB α* (*Reverse erythroblastosis virus α*) y *ROR α* (*Retinoid-related orphan receptor α*). REV-ERB α se une

a RORE (*ROR response element*) en la región promotora de *BMAL1* inhibiendo su transcripción, mientras que $ROR\alpha$ lo hace para activarla (12) (**Figura 2**).

Por otra parte, estos genes reloj interactúan con los conocidos como “genes controlados por el reloj” o CCGs (de las siglas en inglés de *Clock-Controlled Genes*), como por ejemplo *PPAR α* , *PGC1*, *Nampt*, etc (9). *PPAR α* es capaz de inducir la transcripción de *BMAL1* y *REV-ERBa* uniéndose al dominio PPRE (PPAR-Response Element) de sus promotores (10).

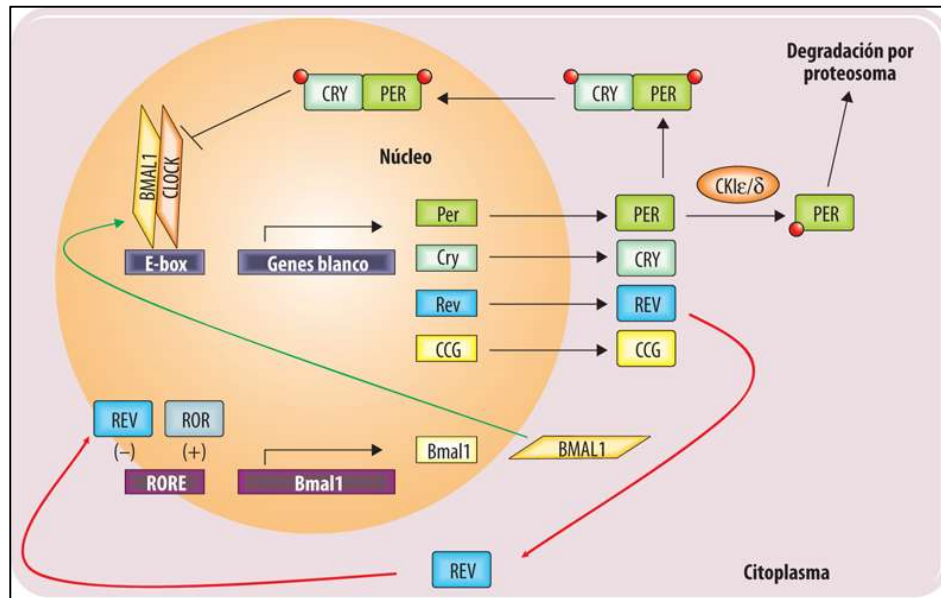


Figura 2. Mecanismo molecular del reloj circadiano en los mamíferos. El heterodímero CLOCK/BMAL1 se une al promotor de los genes *Per*, *Cry*, *Rev-erb α* , *CCG* promoviendo su transcripción (regulación positiva). La proteína *Rev-erb α* inhibe la transcripción del gen *Bmal1* al unirse al sitio RRE en el promotor de *BMAL1*. Las proteínas *Per* y *Cry* forman heterodímeros que son fosforilados por el $CK1\epsilon/\delta$, entran en el núcleo y posteriormente se unen a *CLOCK/BMAL1*, inhibiendo a transcripción de los genes *Per*, *Cry*, *GCR*, *Rev-erb α* . La inhibición de la transcripción permite a la proteína *ROR α* al sitio RRE promotor del gen *BMAL1* activando su transcripción. Los niveles de proteína *BMAL1* aumentan para formar los heterodímeros con *CLOCK*, los cuales activan la transcripción de los genes *Per* y *Cry* para iniciar nuevamente el ciclo. Tomado de (13).

1.4. LOS RELOJES PERIFÉRICOS: EL TEJIDO ADIPOSO COMO MODELO

Se han encontrado relojes circadianos independientes en un gran número de tejidos periféricos en mamíferos (12). Por lo tanto, la ritmicidad circadiana no depende solo de la acción del marcapasos hipotalámico, también es el producto de la actividad oscilatoria de diferentes tejidos periféricos como consecuencia de la expresión de sus propios genes reloj, aunque modulados y sincronizados por el reloj central (6,10). El tejido adiposo es ejemplo de ello y presenta genes reloj que cumplen un rol importante en la fisiología de dicho tejido, regulando la expresión y secreción rítmica de sustancias como las adipocinas (adiponectina, leptina, resistina, etc.), las cuales afectan al metabolismo sistémico. Lo más interesante de esto es que además se ha observado que la expresión de estos genes reloj en el tejido adiposo se puede ver alterada en situaciones patológicas como la diabetes y la obesidad. Recientes estudios abordan la importancia del adecuado funcionamiento de los genes reloj del tejido adiposo y el efecto que tiene su desincronización en el desarrollo de estas enfermedades (6,12).

1.4.1. Genes reloj en el tejido adiposo: modelos de experimentación animal

La mayor parte de la evidencia se obtiene a partir de modelos animales, especialmente de roedores (10). Uno de los primeros estudios donde se demostró que el tejido adiposo expresaba sus propios genes reloj fue el realizado por Ando y colaboradores en 2005 (14) en el que postulaban que la expresión en el tejido adiposo de genes reloj como *DPB*, *PER1*, *PER2*, *BMAL1*, *CRY1* y *CRY2* estaba sujeta a ritmicidad circadiana. Más concretamente, estos autores postulan que el patrón de expresión génica parece depender del grado de obesidad que presenten los ratones, de tal forma que es leve en los ratones *KK* (obesos), pero significativamente superior en los *KK-A* (con un grado superior de obesidad y diabetes).

Asimismo, hay algunos trabajos en la literatura que relacionan las alteraciones en la expresión de estos genes reloj con la obesidad. Así por ejemplo se ha demostrado que *BMAL1* y *REV-ERB α* pueden jugar un papel en la diferenciación del adipocito y la lipogénesis, lo cual podría ser importante en el desarrollo de obesidad (15). En esta misma línea, otros autores demostraron que los niveles de grasa subcutánea se veían reducidos de forma severa en ratones knock-out para *BMAL1*, lo que apoya que este gen reloj está involucrado en la acumulación de grasa en tejidos periféricos(6).

En otro modelo de ratón mutante de *CLOCK* homocigóticos presentaban alteraciones en los ritmos de ingesta e hiperfagia y acababan desarrollando obesidad y síndrome metabólico (caracterizado por hiperlipemia, hiperglicemia, e hiperleptinemia) (6,10).

Por último, se ha observado que los genes reloj en la grasa parda y la grasa blanca presentan un perfil oscilatorio caracterizado por una expresión anti-fase de los elementos positivos (*BMAL1*, *CLOCK*) con respecto a los negativos (*CRY*, *PER*)(10,15).

1.4.2. Genes reloj en el tejido adiposo humano

En el año 2008 Gómez-Abellán y colaboradores llevaron a cabo un experimento de expresión génica en muestras de tejido adiposo humano procedente de pacientes con obesidad mórbida con el fin de demostrar la expresión de genes reloj en dicho tejido. Así por ejemplo demostraron que la expresión de *PER2* y *CRY1* era 10-20 veces mayor que la de *BMAL1* tanto en la grasa visceral como en la subcutánea, lo cual sugiere que en el momento de la cirugía la expresión de *BMAL1*, ocurre en anti-fase con respecto a la de *PER2* y *CRY1*, datos que concuerdan con lo que demostraban estudios anteriores en ratones. Por otra parte, la expresión de *PER2* en la grasa visceral (y no en la subcutánea) se correlacionó negativamente con el perímetro de cintura abdominal. En la grasa subcutánea (y no en la visceral) se encontró asociación entre la expresión de estos genes reloj y los niveles de colesterol total y LDLc, sugiriendo que en estos pacientes obesos mórbidos la expresión de estos genes reloj se relaciona con las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y que suponen un riesgo cardiovascular (4).

En otro estudio realizado por Gómez-Santos *et al* en 2009 (16) se extrajeron biopsias tanto de grasa visceral como de grasa subcutánea de mujeres con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) y se cultivaron los adipocitos obtenidos con el fin de demostrar si la maquinaria del reloj del tejido adiposo podría funcionar independientemente del NSQ y comprobar si los genes relacionados con el metabolismo del cortisol y PPAR- γ forman parte de los genes controlados por el reloj. Como resultado del estudio se pudo demostrar la naturaleza periódica de la expresión de estos genes reloj en el tejido adiposo y, además, que esa ritmicidad se mantenía *ex vivo* al menos durante dos ciclos circadianos. Por lo tanto, los genes reloj pueden oscilar independiente del NSQ en explantes de tejido adiposo humano. También se comprobó que estos genes reloj a su vez regulan el ajuste de otros genes implicados en el metabolismo, como PPAR- γ y genes del metabolismo de los glucocorticoides (*GR* y *11 β HSD1*), que, por consiguiente, se considerarían genes controlados por el reloj.

Por último, los patrones circadianos difieren entre la grasa visceral y la grasa subcutánea, siendo la expresión de genes reloj en el tejido adiposo visceral más relacionada con características del síndrome metabólico que el tejido adiposo subcutáneo (16,17).

1.5. RITMOS CIRCADIANOS EN LOS DIFERENTES PROCESOS FISIOLÓGICOS

Existe una clara relación entre el marcapasos central (NSQ) y los relojes periféricos localizados en los diferentes órganos como el tejido adiposo, sistema digestivo, páncreas o músculo. La sincronización de estos relojes periféricos con el marcapasos central ocurre gracias a mediadores endógenos circulantes como la melatonina, y permite una regulación de las distintas funciones fisiológicas como la ingesta, el metabolismo corporal, la secreción de hormonas o incluso la actividad del sistema digestivo.

1.5.1. Ritmos neuroendocrinos reguladores de la ingesta

Existen varios centros hipotalámicos implicados en el control de la ingesta, regulando tanto la sensación de hambre como de saciedad a través de la secreción de distintos neuropéptidos estimulantes como el Neuropéptido Y (NPY) y las proteínas relacionadas con Agouti (AgRP); o bien mediante los péptidos saciantes, como los derivados CART de la melanocortina (POMC, MSH- α , melanocortina, R4MC). Se ha demostrado que las neuronas presentes en estos centros reciben impulsos del NSQ, y por tanto su actividad está bajo el control del sistema circadiano (18). De la misma manera, otros neuropéptidos como las orexinas (estimuladoras del apetito) o la ghrelina presentan también ritmicidad circadiana (19).

Por otra parte, los tejidos periféricos son capaces de secretar señales humores para comunicar el estado nutricional del organismo a los centros hipotalámicos que controlan el hambre y la saciedad, y nuevamente lo hacen siguiendo una ritmicidad circadiana. Uno de estos ejemplos es la leptina que es secretada por el adipocito con ritmicidad circadiana y constituye una de las señales de saciedad más importantes. Los niveles de leptina en plasma son altos durante la noche, cuando el apetito disminuye, y bajos

durante el día cuando se incrementa el hambre. El incremento de sus niveles durante la noche permite el ayuno y el descanso nocturno (20). Además, también se han observado ritmos ultradianos en su secreción, con pulsos que se correlacionan inversamente con los de ACTH y cortisol y positivamente con los de gonadotropinas, estradiol y TRH (20–22).

En la obesidad hay niveles altos de leptina (ya que es producida por los hepatocitos proporcionalmente a la cantidad de grasa), pero hay una reducción en la amplitud de sus ritmos y una atenuación de la ritmicidad ultradiana. Además, los niveles de leptina son menores en la obesidad abdominal con respecto a la obesidad ginoide (23).

En definitiva, la conclusión de estos estudios sería que la alteración en la actividad endógena de estos neurotransmisores y hormonas contribuiría al desarrollo y el mantenimiento de patrones de ingesta anormales y/o ganancia de peso (6).

1.5.2. Ritmos circadianos en el sistema digestivo

La fisiología del sistema digestivo sufre variaciones durante el día y la noche con el fin de anticiparse y prepararse para la ingestión de alimentos y la digestión durante el periodo activo (24). Existen diversos trabajos en la literatura que demuestran como en modelos animales algunos de los procesos digestivos presentan ritmicidad circadiana.

Así por ejemplo el vaciamiento gástrico o la motilidad del colon son notablemente más intensos durante el día que durante la noche; las secreciones gástrica, pancreática y biliar muestran patrones de ritmicidad en situaciones de ayuno que combinan periodos circadianos y ultradianos (25).

Algunas enzimas muestran ritmos biológicos particulares, por ejemplo, las disacaridasas intestinales, especialmente la actividad de la maltasa y la sacarasa en ratas presenta sincronización con las comidas, aumentando en torno a una hora previa a la comida (respuesta anticipatoria).

En cuanto a los procesos de absorción también presentan ritmicidad. En ratas la absorción de la glucosa a través del transportador SGLT-1 en las microvellosidades del enterocito o del transportador GLUT-2 en la membrana basolateral, está sujeta a ritmicidad circadiana (26). Por otro lado, en otro trabajo se ha postulado que en ratas alimentadas *ad libitum* la absorción de glucosa es baja durante el día (periodo de inactividad) y alta durante la noche (periodo de actividad) y este patrón es independiente de la luz-oscuridad (27).

La permeabilidad de la pared intestinal varía durante el ciclo de sueño-vigilia completo y los ratones expuestos a la fragmentación crónica del sueño también presentan mayor permeabilidad intestinal, lo cual permite que las moléculas de inflamación provenientes de bacterias lleguen a la circulación general (24).

1.5.3. Ritmos en el metabolismo del tejido adiposo

Existen variaciones diurnas en el metabolismo lipídico, de tal manera que en el transcurso de 24 horas el adipocito ajusta el equilibrio entre la lipogénesis y la lipólisis regulado por factores tanto nerviosos como endocrinos. Durante el periodo de inactividad hay un predominio de la actividad lipolítica, responsable de la utilización de la grasa, reduciendo la frecuencia de las señales del hambre y como consecuencia la necesidad de alimentarse. En cambio, durante el periodo activo predomina la lipogénesis (28–30).

En la misma línea, en un modelo de rata en el que se estudió la lipogénesis hepática, se comprobó que este proceso mostraba una ritmicidad circadiana, con acrofases durante el periodo de actividad. Asimismo, la enzima glucosa-6-deshidrogenasa presenta niveles máximos de actividad durante este periodo favoreciendo los niveles de NADPH necesario para la lipogénesis (28,31).

Por otro lado, se ha demostrado que la lipólisis persiste *ex vivo* demostrando que el reloj circadiano propio del adipocito tiene un papel importante modificando la sensibilidad del adipocito a estímulos específicos (insulina, adrenalina) y manteniendo variaciones circadianas intrínsecas de dicha célula (15).

La lipoprotein- lipasa (LPL) y la lipasa hepática son enzimas extracelulares claves en el metabolismo de las lipoproteínas cuya forma activa se sitúa en la superficie luminal del endotelio capilar. En ratas, al inicio de la ingesta los niveles de glucosa aumentan acompañándose de un aumento de la secreción de insulina, que conduce a un incremento de la actividad de la lipoprotein-lipasa en el tejido adiposo y al aprovechamiento de la glucosa para formar depósitos de glucógeno en el músculo esquelético (32).

Por último, en humanos se ha demostrado que los cambios horarios en la ingesta modifican la expresión de la lipoprotein-lipasa (LPL), siendo este tipo de personas propensas a la circulación de ácidos grasos libres en tejidos ectópicos. Como consecuencia, se puede producir lipotoxicidad, comorbilidades hepáticas, musculares o pancreáticas y síndrome metabólico. Esto apoya la importancia de los horarios a los que se lleva a cabo la ingesta y el estado metabólico (6).

1.5.4. Ritmos circadianos hormonales

Hoy en día se sabe que el tejido adiposo es considerado como un auténtico órgano endocrino, con actividad autocrina, paracrina y endocrina (6,33). Muchas de las hormonas que participan en el metabolismo del adipocito como la leptina, insulina grelina o adipoquinas (adipsina, resistina, adiponectina o visfatina) presentan ritmicidad circadiana (15). A continuación, vamos a comentar aspectos de la ritmicidad circadiana de las más importantes.

Leptina. La leptina es secretada por los adipocitos en proporción directa a la cantidad de tejido adiposo, si bien sus niveles aumentan durante la noche (acrofase a las 2:00 h).

Tiene un efecto saciante actuando directamente sobre las neuronas del núcleo ventromedial del hipotálamo, estimulando los receptores de melanocortina por lo que está directamente relacionada con la disminución del apetito durante la noche. A ese mismo nivel inhibe péptidos orexígenos, como el NPY y la proteína AgRP. En la secreción de leptina también juega un papel importante el aporte de sustratos de forma que, tras el desayuno, los niveles de leptina comienzan a aumentar lentamente, siendo mayores en la comida y más aún después de la cena (**Figura 3**).

Insulina. Es una hormona anabólica que aumenta durante el periodo de absorción, cuando aumenta la glucemia. Parece que la secreción de insulina puede estar regulada por los genes reloj, ya que se ha observado que la delección de los genes positivos del reloj circadiano *CLOCK* Y *BMAL1*, produce una hipoinsulinemia (34) mientras que la delección de los genes reloj negativos *Per* y *Cry* se asocian con hiperinsulinemia (35).

Grelina. Es una hormona producida en las células oxínticas del estómago, que tiene la acción opuesta a la leptina, es decir aumenta el apetito. La secreción de grelina sigue un ritmo circadiano. Muestra un pico justo antes de cada comida y una disminución de su concentración tras la ingesta, alcanzando un nivel valle una hora después de la comida. Durante la fase de oscuridad, se mantienen los niveles circulantes de grelina y disminuyen tras el desayuno (Figura X). Algunos estudios han mostrado que en hombres jóvenes, aislados de estímulos externos, las concentraciones circulantes de grelina aumentan preprandialmente y disminuyen postprandialmente. Por estos efectos, se le ha atribuido el papel de señalizador del inicio de la ingesta. También se ha demostrado que la mayor concentración de grelina en roedores se produce durante el periodo de descanso (periodo de luz), antes de la fase de alimentación nocturna (36).

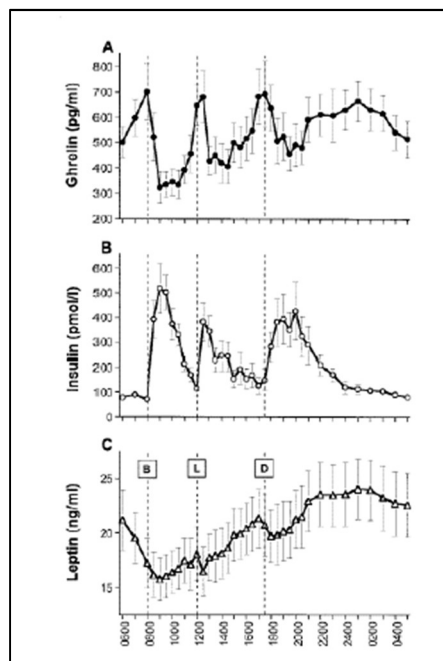


Figura 3. Niveles de grelina en plasma (A), insulina (B) y leptina (C) durante un periodo de 24 horas. B: desayuno. L: comida. D: cena. Tomado de (37).

1.5.5. Interacciones entre el metabolismo y los genes reloj

Como hemos visto, muchos de los procesos implicados en el metabolismo actúan bajo la influencia del reloj siguiendo ritmicidad circadiana. Resulta muy interesante el hecho de que el propio estado metabólico también influye sobre el funcionamiento del marcapasos central, creando así una interacción bidireccional.

Así por ejemplo el factor PPAR γ -coactivador-1 α (PGC-1 α), clave en el mantenimiento de la homeostasis metabólica, induce la transcripción de genes reloj como BMAL1 y Rev-Erb α .

Por otra parte, NAD⁺ es un co-substrato de la sirtuina 1 (SIRT1), una deacetilasa de histonas dependiente de NAD que se ha identificado como otro regulador de la función circadiana del reloj (12,15). Los picos de NAMPT y NAD se correlacionan con el pico de actividad de SIRT1 que a su vez regula negativamente a CLOCK/BMAL1 (12).

Por lo tanto, existe un feedback en el que CLOCK/BMAL1 estimulan la producción de NAD (a través de la expresión del enzima NAMPT) y consecuentemente la actividad de SIRT1, que a su vez inhibe la actividad de CLOCK/BMAL1 (12). Además, NADH y NADPH favorecen la actividad transcripcional del heterodímero aumentando su afinidad por el ADN; y en cambio NAD⁺ y NADP⁺ la disminuyen (12,38).

Para aumentar la complejidad del proceso, NAMPT y SIRT1 no solo se ven reguladas por el reloj sino también por el estado nutricional, de tal forma que, la expresión de *NAMPT* aumenta ante la restricción de glucosa en el músculo esquelético y SIRT1 se ve incrementada ante el ayuno y la restricción calórica.

NAD y SIRT1 se han visto involucradas en múltiples procesos metabólicos como la secreción de insulina estimulada por la glucosa, la diferenciación del adipocito y la gluconeogénesis. De esta forma, la regulación del reloj a través de NAD y SIRT1 permite la coordinación entre la maquinaria del reloj y los ciclos diarios de ayuno/ingesta y actividad/reposo, y por tanto el estado metabólico del organismo. Posteriormente han surgido evidencias de que existen otros miembros de la familia de sirtuinas dependientes de NAD (SIRT 2-7) implicados en variedad de procesos metabólicos. Al igual que SIRT1, la sirtuina 6 (SIRT6) es sensible a los niveles de NAD⁺ y también se une directamente al heterodímero CLOCK/BMAL1 modulando la expresión genética de sus dianas, pero a diferencia de SIRT1, también parece ejercer sus efectos sobre la cromatina en parte dependiendo de su sensibilidad a ácidos grasos específicos como el mirístico, oleico o linoleico. Por otra parte, SIRT3 regula la ritmicidad en la mitocondria actuando allí como deacetilasa de las proteínas y es importante en la oxidación de los ácidos grasos durante el ayuno (38).

Con esta información se podría entender que los genes reloj actúan como una especie de sensor del estado metabólico celular a través de los cambios en el estado redox. Esto podría explicar porqué el tipo de alimentación o el cambio en horarios de comidas es capaz de modificar la actividad del sistema circadiano. **(Figura 4).**

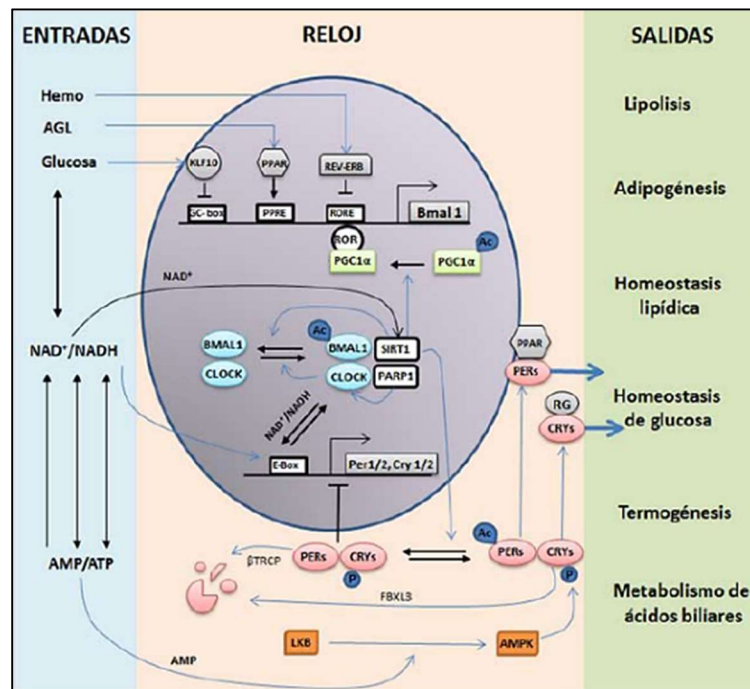


Figura 4. Maquinaria molecular del reloj circadiano y su relación con el metabolismo energético en el hígado. Tanto la concentración de sustratos como la glucosa o los ácidos grasos, así como el estado redox del organismo (NAD/NADPH) tienen capacidad para modular la expresión de los genes reloj (BMAL1, PER, CLOCK). Así por ejemplo el factor PPAR y REV-ERB regulan la expresión de Bmal1 mediante la unión a las secuencias de reconocimiento correspondientes en su promotor; o los niveles de NAD⁺ influyen en la actividad de SIRT1, que desacetila las proteínas BMAL1, PER2 y PGC-1α. La proporción de NAD⁺/NADH y la relación AMP/ATP también modulan la expresión de los genes reloj. Es esencial que estas señales estén coordinadas a lo largo del día para poder mantener la homeostasis metabólica del organismo. Tomado de (9).

CAPÍTULO 2. PAPEL DE LA CRONODISRUPCIÓN EN PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

2.1. CRONODISRUPCIÓN: DEFINICIÓN

Según la definición de Erren y Reiter (2009) (39), la **cronodisrupción** puede ser entendida como un trastorno de la temporalidad fisiológica en distintos niveles de organización, incluyendo alteraciones a nivel de la expresión génica, que genera a su vez algún tipo de alteración en la organización circadiana de la fisiología, la endocrinología, el metabolismo y/o el comportamiento. En definitiva, se produce una ruptura de la sincronización entre los sistemas biológicos internos y los cambios ambientales, y esto da lugar a alteraciones cronobiológicas (39). El reloj biológico puede verse alterado por diferentes **cronodisruptores** que según Erren y Reiter son agentes o estímulos, tanto exógenos como endógenos, cronobiológicamente activos y capaces de quebrantar la organización temporal de las funciones fisiológicas y su jerarquía. Estos agentes son los mismos capaces de establecer el orden dentro de la organización temporal de los organismos pero que si se aplican en exceso o defecto, o especialmente en tiempos inapropiados actúan como cronodisruptores. De todos ellos el más relevante es la exposición a la luz durante la noche (LAN), que altera el ritmo circadiano de secreción de melatonina y por tanto puede provocar cronodisrupción (39). (Figura 5)

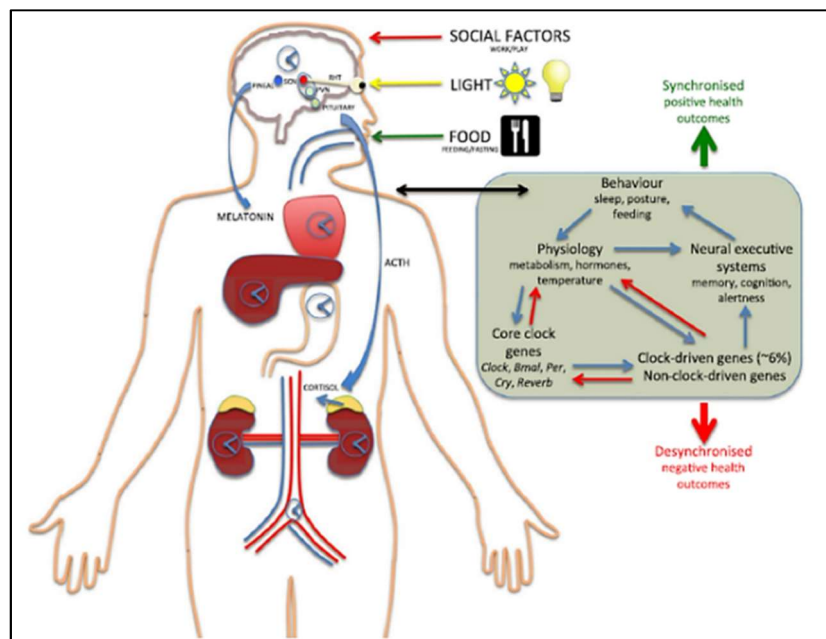


Figura 5. Posibles factores que modifican el funcionamiento del marcapasos central y su influencia sobre los relojes periféricos. El ciclo luz/oscuridad sincroniza al marcapasos endógeno (NSQ), y éste a su vez regula la secreción de melatonina durante la fase de oscuridad. Esta hormona funciona como un mediador endógeno que regula a su vez el funcionamiento de los relojes periféricos. Factores ambientales como el trabajo a turnos o la ingesta pueden producir una desregulación del sistema circadiano central y/o periférico y por tanto la cronodisrupción. Tomado de (40).

En cuanto a esto, cabe resaltar que dentro de las distintas longitudes de onda del espectro de luz visible, la luz azul (450-500 nm), que es especialmente beneficiosa durante el día, parece ser la más disruptiva durante la noche, pues suprime la síntesis de melatonina e induce la vigilia subjetiva y objetiva (valorada por electroencefalografía) (**Figura 6**). Este es un problema cada vez más importante pues la exposición nocturna a la luz azul está en aumento debido a la proliferación de los dispositivos electrónicos (cuyas pantallas emiten este tipo de luz) y las luces LED (41).

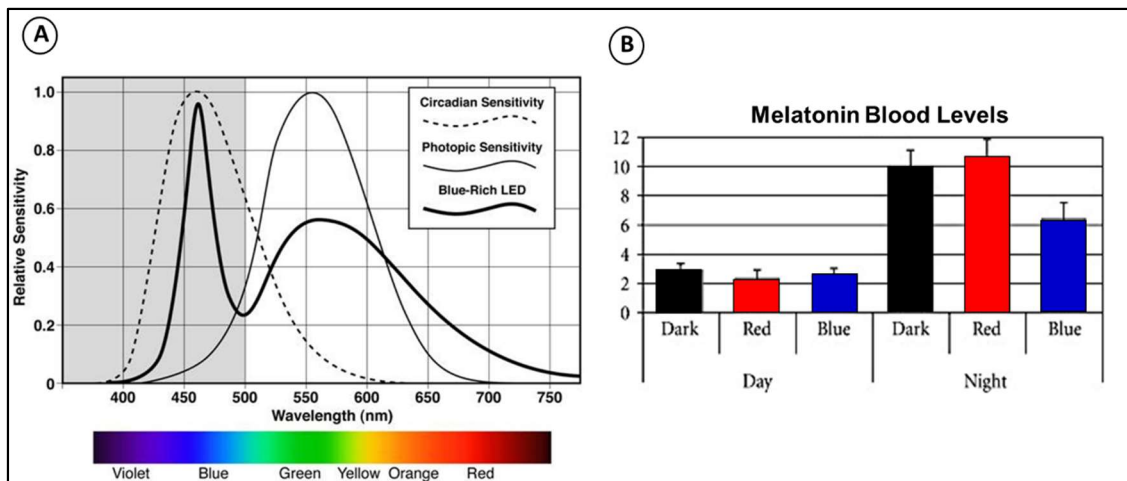


Figura 6. A. Espectros de los diferentes tipos de luz. El espectro de la luz que afecta a los ritmos circadianos (línea discontinua) coincide con un pico de emisión en la banda azul, típico de la luz LED blanca (línea gruesa continua); **B.** Efectos de la exposición a diferentes tipos de luz sobre la secreción de melatonina. Tomado de (42).

Además de la exposición a la luz durante la noche, también se han descrito otros cronodisruptores con capacidad para alterar los ritmos circadianos como puede ser la ingesta de comida en periodos fuera del horario habitual. Así por ejemplo cuando la ingesta se lleva a cabo durante la noche o la señal periódica de ingesta diaria es suprimida por el constante picoteo o una dieta altamente grasa, algunos ritmos circadianos de los tejidos periféricos se desincronizan de los ritmos controlados por el NSQ (5).

En este sentido, durante el último siglo, el estilo de vida de las personas ha cambiado drásticamente, la comida se ha vuelto abundante, el picoteo frecuente, los tiempos de las comidas se han ido desplazando hacia horas más tardías, las horas de sueño se han reducido mientras que se han incrementado los patrones de sueño irregulares, al igual que ha aumentado la exposición a la luz artificial durante la noche. Todo ello contribuye a alterar el reloj biológico y por tanto a la cronodisrupción. Cabe señalar que estudios recientes establecen una relación entre la mayor prevalencia de patologías como la obesidad o el síndrome metabólico con la alteración de los ritmos biológicos (5,9,15).

Se ha visto que un horario restrictivo de ingesta puede actuar como sincronizador de muchos relojes periféricos sin una clara influencia del NSQ. Por ello se especula acerca de un **marcapasos entrenado por la ingesta** (feeding entrainable pacemaker, FEO) que, además, daría lugar a una actividad anticipatoria a la ingestión de alimento, la cual permitiría activar señales relacionadas con el apetito, las secreciones digestivas y su metabolismo justo antes de recibir la comida. Algunos artículos proponen que cuando la comida es abundante es el marcador central regulado por la luz-oscuridad el responsable de dirigir la regulación de los ritmos circadianos, pero que cuando la comida es escasa y restringida en el tiempo, sería este marcador el responsable del subconjunto de ritmos con el fin de mejorar el acceso a la comida, pero sin invadir otros procesos rítmicos que continúan estando gobernados por el NSQ (6) (**Figura 7**).

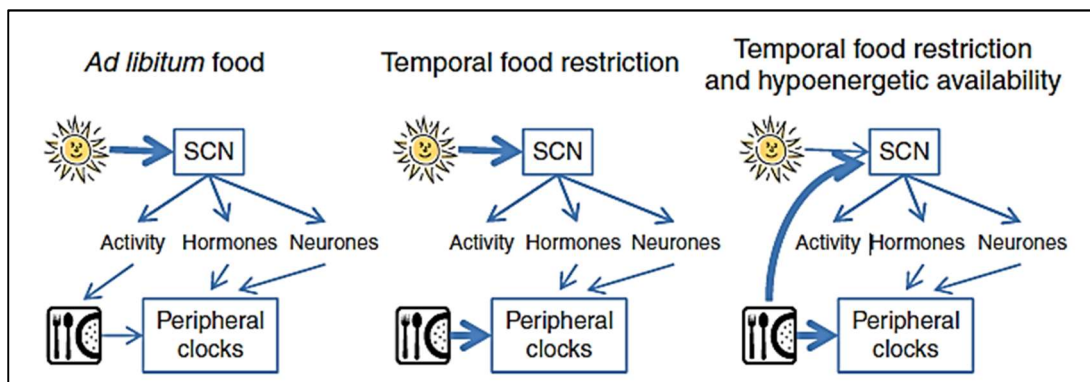


Figura 7. Papel del NSQ y de la alimentación sobre el sistema circadiano. Regulación del sistema circadiano por la luz y la alimentación. En condiciones normales o —*ad libitum*—, la luz sincroniza al núcleo supraquiasmático (SCN), y éste sincroniza a los tejidos periféricos. Cuando la alimentación es restringida en el tiempo, la luz sigue siendo el principal sincronizador del SCN, pero los tejidos periféricos son sincronizados por el horario de comida. Cuando se lleva a cabo una restricción temporal, con dieta hipoenergética, el horario de las comidas sincroniza principalmente tanto el SCN como los tejidos periféricos. Tomado de (43).

En humanos por ejemplo se ha demostrado que al modificar el horario de comidas también se produce una alteración de los ritmos circadianos. Así por ejemplo el consumo de comida por la mañana aumentó la temperatura corporal y el ritmo cardiaco en comparación con el consumo por la noche (44). En definitiva, parece que la alteración en el patrón de comidas puede modificar la actividad del NSQ y/o de los relojes periféricos.

2.2. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y CRONODISRUPCIÓN

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre el aporte de energía y el gasto energético, es decir, del balance energético. En los seres humanos está regulado por factores homeostáticos pero también ambientales. Así parece lógico pensar que cualquier alteración de nuestra ritmicidad circadiana afecte a procesos como la ingesta, la absorción digestiva o el metabolismo de los diferentes sustratos existiendo por tanto una relación entre la cronodisrupción y patologías tales como la obesidad y el síndrome metabólico (6). En este sentido, nuestro estilo de vida moderno está aumentando la brecha entre nuestros hábitos de vida y los sincronizadores ambientales naturales como es el ciclo luz-oscuridad. Cada vez nuestros hábitos de vida se hacen más nocturnos, y está disminuyendo el tiempo que la gente dedica a dormir, el cual ha descendido de 9 horas a principios del siglo XX a 7 horas 100 años después (19).

Un claro ejemplo del papel cronodisruptor que tiene la alteración del ciclo luz/oscuridad sobre la incidencia de determinadas patologías lo encontramos en los **trabajadores a turnos**, población que ha ido en aumento en las últimas décadas. Así por ejemplo en un estudio realizado en 2007 se vio que el 15-20% de los trabajadores en la Unión Europea trabajaban a turnos (45). Es importante destacar que el trabajo de turnos se ha asociado a varios problemas de salud, incluso en 2007 la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) lo declaró como agente carcinógeno 2A para los humanos.

La **figura 8** muestra la evolución de la polución luminosa en EEUU y su correlación con el incremento de la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso. La relación directa entre ambos parámetros avala la posible relación etiológica de la luz nocturna con las alteraciones del peso corporal. Las zonas más iluminadas se corresponden con las zonas donde mayor prevalencia de obesidad hay.

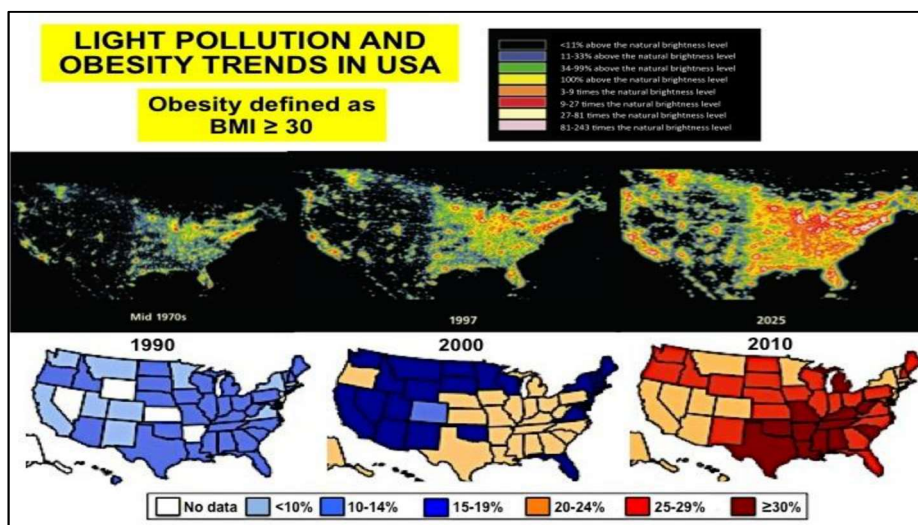


Figura 8. Relación entre la polución nocturna y la obesidad en EEUU.

Existen numerosos datos epidemiológicos recogidos en la literatura que relacionan la corta duración del sueño y el trabajo a turnos con problemas de salud a largo plazo como la obesidad, DM tipo 2 o enfermedad cardiovascular (46–50). Así por ejemplo en un estudio llevado a cabo sobre algo más de 27.000 trabajadores del programa de intervención de Västerbotten demostró que existía un claro incremento de la incidencia de sobrepeso (IMC superior), hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL y enfermedades cardiovasculares en este grupo de personas con respecto al resto de la población aun cuando la dieta y la actividad física en ambos grupos fue similar (51).

En esta misma línea, un estudio llevado a cabo en 2007 por Croce y colaboradores (52) entre 341 personas, siendo la mitad trabajadores a turnos y la otra mitad trabajadores con jornada laboral diurna, demostró que los primeros presentaban un IMC mayor con respecto al grupo control,

Asimismo, en otro estudio demostraron que los trabajadores a turnos presentan niveles postprandiales incrementados en plasma de glucosa, insulina y triglicéridos, los cuales se asociaron con la alteración del ritmo circadiano de la melatonina (53).

A raíz de la evidencia epidemiológica que relaciona el trabajo a turnos con obesidad y alteraciones metabólicas, Scheer y cols., hicieron un experimento en 2009 en el que llevaron a cabo una simulación controlada del trabajo a turnos con el fin de determinar los efectos adversos de la alteración del ciclo sueño/vigilia o del ciclo ingesta/ayuno sobre determinadas variables fisiológicas. Más concretamente, se les sometió a días de 28 horas y comían 4 comidas isocalóricas al día. Como conclusión del estudio se vio que los sujetos que comían y dormían 12 horas fuera de fase de su horario habitual, presentaban un descenso de los niveles de leptina en plasma, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además, se invertía el ritmo de cortisol, se elevaba la presión arterial media y disminuía la eficiencia del sueño. Por último, algunos de ellos presentaron respuestas postprandiales de glucemia semejantes a los que presentan pacientes prediabéticos (54).

Por otra parte, hay estudios epidemiológicos que relacionan el **síndrome de ingesta nocturna (NES, night eating síndrome)** que ocurre en aquellas personas que consumen una gran proporción de su ingesta durante la noche, con una mayor prevalencia de obesidad (55). El NES se caracteriza por un patrón de retraso en la ingesta de comida en relación a las horas de sueño. Para diagnosticarlo tienen que cumplirse una serie de criterios durante un mínimo tres meses: ausencia de apetito en las mañanas para el desayuno, consumo de más del 50% de su comida a partir de las 19 horas, e insomnio (56).

Se especula que algunas formas de NES representan un trastorno circadiano primario en que el ritmo de ingesta energética se ve desplazado a las horas equivocadas contribuyendo a la disfunción metabólica a nivel molecular, al balance energético positivo y a la ganancia de peso, existiendo una relación directa entre el IMC y la prevalencia de NES.

Otro trastorno circadiano asociado epidemiológicamente a obesidad es el **“jet lag social”**, que podría definirse como la diferencia entre el horario biológico que marca nuestro reloj circadiano y el horario impuesto por nuestros hábitos de vida. En un estudio epidemiológico realizado en una muestra representativa de población de Europa Central, se evaluó el comportamiento de sueño en los días laborables y en los días libres en base al cuestionario MCTQ (Munich Chrono Type Questionnaire). Las conclusiones de este estudio fueron que aquellas personas que presentaban una diferencia considerable entre el horario biológico y el impuesto presentaban un IMC significativamente mayor, sugiriendo que el grado de disrupción circadiana se correlaciona con la ganancia de peso (57).

2.2.1. Importancia del sueño en el balance energético y la obesidad

Es sabido que el sueño insuficiente y/o fuera del horario habitual se asocia a numerosos efectos negativos sobre la salud (40), y por otro lado en torno a un tercio de los adultos duermen menos de 6 horas durante la noche (58).

En un estudio realizado en personas con una reducción del sueño significativa (<6 en adultos o <10 horas en niños), se demostró un incremento del IMC y del perímetro abdominal, así como con un incremento de la grasa a nivel del tronco (19). Por otro lado, las personas con privación de sueño presentan niveles circulantes reducidos de leptina (hormona anorexigénica) y niveles aumentados de grelina (hormona orexigénica) lo que puede explicar el mayor IMC asociado en dichos casos (59).

Asimismo, hay datos en la literatura que también relacionan la duración del sueño con alteraciones en la tolerancia a la glucosa y una respuesta a la insulina disminuida provocando mayores niveles de glucemia que en sujetos control (49,58). Además, la insulina favorece la entrada de triptófano al SNC, que facilita la síntesis de melatonina y por tanto, aumentaría la duración del sueño. En estos casos, la síntesis de melatonina se verá disminuida o incluso inhibida (60).

Por otro lado, los cambios del ritmo sueño-vigilia están relacionadas con alteraciones en el ritmo de secreción de cortisol, una hormona fundamental en la homeostasis del organismo. Así por ejemplo un incremento de los niveles de cortisol producirá alteraciones en el metabolismo lipídico ocasionando un aumento de lipólisis y una mayor sensibilidad de la grasa por la localización torácica e interescapular (giba), a su vez inducirá un incremento de la gluconeogénesis a nivel hepático y resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. La resistencia de los tejidos a la acción de la insulina inducirá una disminución de la utilización de la glucosa como sustrato energético, e incremento de la glucemia. En conjunto todos estos procesos multiplican el riesgo de desarrollo de obesidad y diabetes tipo II (61).

Respecto a los mecanismos que sustentan la relación entre el sueño y el balance energético, las conclusiones son en algunos casos difíciles de extraer pues hay que tener

en cuenta que la privación de sueño también lleva asociada cambios en los ritmos metabólicos y de la ingesta, incluso cambios en el ritmo de temperatura corporal o de secreción hormonal. (62,63).

Un claro ejemplo lo tendríamos en hormonas como la grelina y la leptina, que muestran un ritmo de secreción similar. Sin embargo, su acción sobre el núcleo arqueado del hipotálamo es opuesta, la grelina estimula el apetito mientras que la leptina produce saciedad. Por otro lado, el ritmo sueño/vigilia modifica su ritmo de secreción, con valores bajos por el día, y elevados durante la noche. Sin embargo, cuando las personas se someten a una privación de sueño, se ha comprobado como aumentan los niveles de grelina y disminuyen los de leptina, lo que puede afectar a los reguladores periféricos de la ingesta (59). En definitiva, existe una relación bidireccional entre las alteraciones de ciclo sueño/vigilia y la desincronización de nuestros relojes internos, afectando a múltiples y muy variados procesos fisiológicos relacionados con la ingesta y el metabolismo energético, claves ambos en favorecer la obesidad (64–66).

Por otro lado, la privación de sueño parece contribuir a la ganancia de peso mediante un aumento de la ingesta calórica. En este sentido existen datos en la literatura tanto en modelos animales como en humanos que relacionan la falta total o parcial de sueño con la hiperfagia y con una mayor ingesta de alimentos ricos en grasas e hidratos de carbono (67). Asimismo, los cambios en el patrón de sueño se acompañan de un incremento en los niveles plasmáticos de grelina y de cortisol, ambas hormonas que aumentan el apetito.

Otras causas que podrían justificar esta relación serían, por ejemplo:

- Una mayor oportunidad de horas de comer en personas que ven reducido su patrón de sueño, especialmente nocturno.
- Una mayor sensación de fatiga y/o cansancio crónico, por lo que hay una tendencia a reducir la actividad física (68). Por ejemplo, en niños hay estudios que han relacionado la reducción en las horas de sueño con mayor tiempo viendo la televisión y menos tiempo haciendo ejercicio (70).
- Mayor pérdida de energía mediante la termorregulación. Así por ejemplo existen datos en la literatura que relacionan la privación de sueño con una menor temperatura corporal (70).

En la **Figura 9** se resumen los principales mecanismos que relacionan la privación de sueño con patologías como la obesidad y/o el síndrome metabólico.

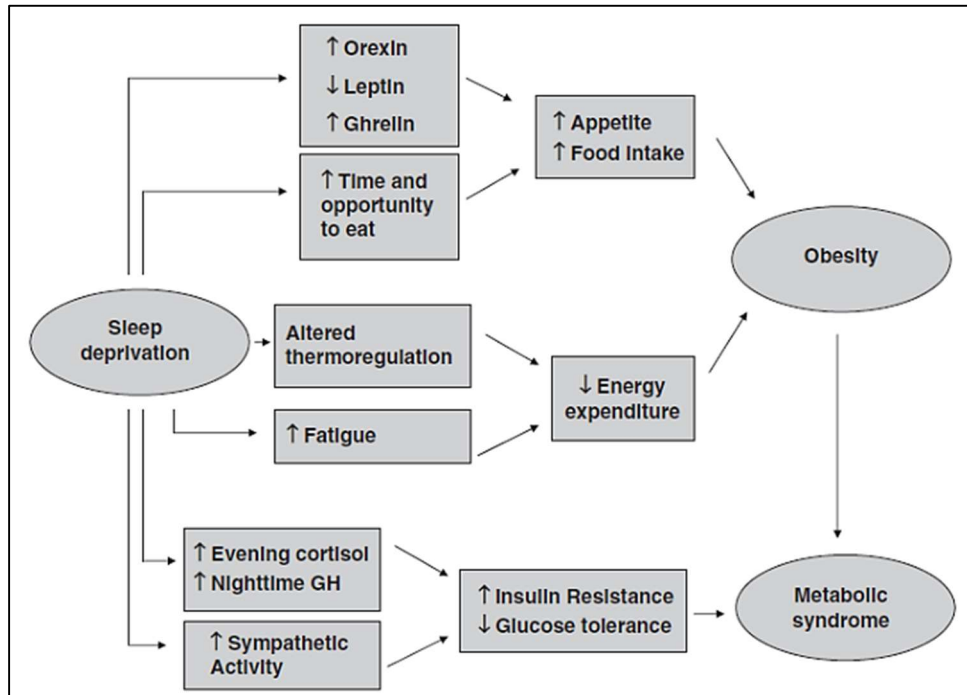


Figura 9. Principales mecanismos que explican la relación entre la privación de sueño y patologías como el síndrome metabólico o la obesidad. Tomado de (15).

2.2.2. Relación entre los genes reloj y la obesidad

Existen numerosos datos en la literatura que relacionan la falta de sueño o una mala calidad del mismo con cambios en la expresión de genes reloj, tanto a nivel central como a nivel periférico, lo que puede sustentar el hecho de que situaciones como el trabajo a turnos o la privación crónica del sueño provoquen alteraciones del sistema circadiano que a su vez se asocian con patologías como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

Tal y como ya se ha comentado en esta memoria, en modelos animales se ha demostrado que una mutación en el gen *CLOCK* implicaba mayor hipertrofia de los adipocitos, esteatosis hepática y alteración de los niveles de leptina en sangre (71), así como obesidad (72). Asimismo, aquellos deficientes para el gen *BMAL* presentan una mayor cantidad de tejido adiposo en comparación con los que no tenían la deficiencia (73).

En ratones *ob/ob* (deficientes de leptina) a los que además se les alteró el funcionamiento del reloj del tejido adiposo presentaron mayor ganancia de peso, mayor hipertrofia de los adipocitos y mayores niveles de triglicéridos y colesterol que aquellos que solo tenían un déficit de leptina (74).

Por otro lado, la privación de sueño en roedores altera la transcripción génica en el SNC. En un estudio basado en tecnología de microarray se demostró que en condiciones basales más de 2000 genes expresados a nivel cerebral estaban regulados por el sistema

circadiano. Sin embargo, tras someter a los ratones a privación de sueño sólo el 20% de ellos mantuvieron la ritmicidad (75). En otro artículo demostraron que la privación de sueño en ratones suprimió la unión de CLOCK, NPAS2 y BMAL1 a sus promotores en el córtex cerebral (76).

Un mecanismo que podría explicar dicha alteración del transcriptoma cerebral sería que la alteración de los ritmos de sueño/vigilia provoca una disrupción en la expresión de los genes reloj y por tanto de la maquinaria circadiana.

Uno de los genes cuya expresión se ha visto que es inducida por la vigilia prolongada y que es clave en la homeostasis del sueño es *HOMER 1A*. De hecho, los ratones con deficiencia de dicho gen tienen problemas para mantener largos periodos de vigilia (77).

El estímulo lumínico tiene un papel fundamental en la regulación de la plasticidad del reloj circadiano. Esto quedó demostrado por ejemplo en el trabajo presentado por Azzi y cols. en 2014, en el que sometieron a los ratones a ciclos de 22 horas durante 6 semanas y comprobaron como este acortamiento del ciclo provocaba cambios en el transcriptoma del NSQ (incluyendo genes reloj), y en los patrones de metilación en las regiones promotoras de los genes (78).

Además de afectar a la maquinaria oscilatoria central, la privación aguda y sub-aguda de sueño también tiene consecuencias a nivel periférico, incluso más acusadas que en el SNC (75,79,80). Es de especial relevancia que la alteración de la expresión genética se observó especialmente en aquellos genes relacionados con el metabolismo energético de hidratos de carbono. Así por ejemplo, según un estudio realizado por Husse y cols en 2012 demostró que en los adipocitos murinos la expresión génica también se vio alterada mostrando un aumento de la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis de lípidos, particularmente durante la fase normal de actividad, lo que sugiere un aumento de la lipogénesis (81) (**Figura 10**).

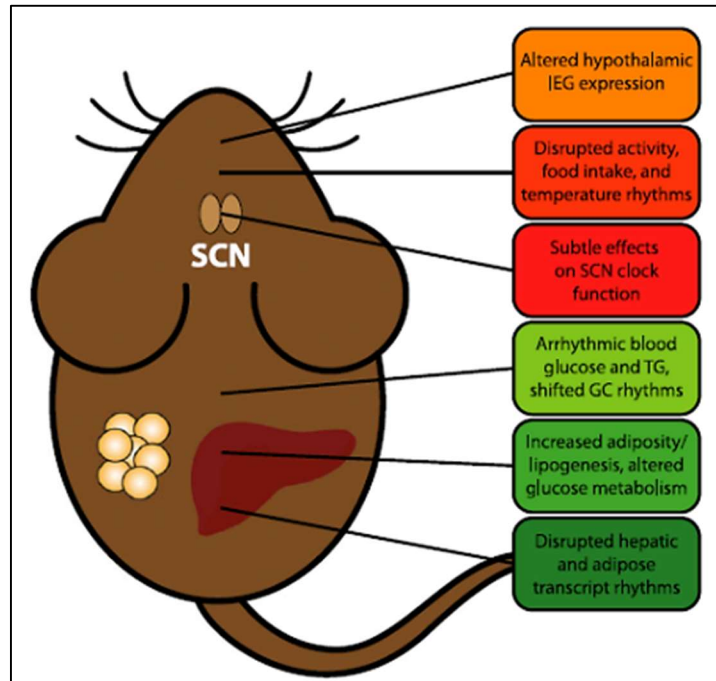


Figura 10. Resumen de los efectos de la privación de sueño sobre la expresión de genes y sobre los ritmos circadianos implicados en el balance energético y el metabolismo en modelos animales de ratón. GC, glucocorticoides; IEG, genes inmediatamente afectados; TG, triglicéridos. Tomado de (40).

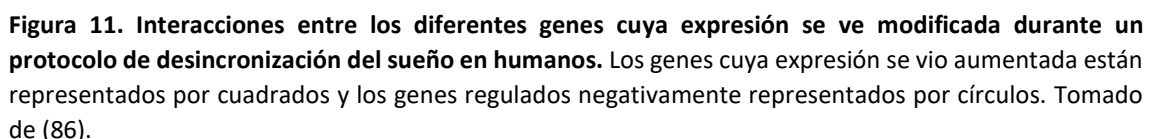
Datos epidemiológicos en humanos

En humanos los ciclos de sueño/actividad, al igual que los de ingesta/ayuno, se ven influenciados por complejas interacciones entre múltiples factores como son el horario de trabajo, la actividad social y el ocio, que a su vez se asocian a la exposición lumínica (natural y artificial) y que tienen efecto sobre el reloj circadiano a través de la supresión de melatonina. Por todo ello es difícil diseñar estudios del sueño en humanos, siendo complejo establecer el equilibrio entre controlar los múltiples factores de confusión y usar protocolos que sean aplicables a la vida real.

A la hora de determinar los efectos de la disrupción del sueño en la expresión genética se ha utilizado la PCR cuantitativa (RT-PCR) para analizar la expresión de los genes del reloj circadiano en diversos tejidos, especialmente en células sanguíneas. Así por ejemplo en un trabajo presente en la literatura se analizan los efectos sobre la expresión de los genes reloj en personas a las que sometió a un retraso en la fase del sueño de 10 horas, que simularía el trabajo a turnos. Comprobaron cómo los patrones circadianos de expresión de genes reloj como *PER1* o *PER2* se adaptaban al nuevo horario a partir del tercer día, mientras que la secreción de hormonas como melatonina y cortisol se regulaba pasado el día 9 (82).

De una manera similar, se han realizado estudios con personas a las que se sometió a contaminación lumínica durante la noche (83) o en personas con privación de sueño (84).

Por último, un estudio realizado por Archer *et al* en 2014, demostró que una desincronización forzada de 12 horas con respecto al ritmo normal de secreción de melatonina supuso la alteración de 1119 transcritos. De todos ellos, los que mostraron mayores modificaciones fueron los relacionados con el metabolismo, procesos proliferativos (como en el cáncer) y la función inmune (86) (**Figura 11**).



En definitiva, estos estudios demuestran los efectos que la privación y interrupción del sueño pueden tener sobre los niveles de expresión y la organización temporal del genoma, especialmente de aquellos genes que participan en vías de señalización presentes en determinadas patologías como síndrome metabólico, diabetes, alteraciones inmunes o incluso cáncer.

2.2.3. Papel de los polimorfismos de genes reloj en el riesgo metabólico

En humanos se ha hallado asociación entre ciertos polimorfismos de un nucleótido (SNPs, Single Nucleotide Polimorfism) de genes reloj y mayor incidencia de obesidad y síndrome metabólico (87–90). Por ejemplo, algunos polimorfismos en el gen *CLOCK* (rs3749474, rs4580704, y rs1801269) se han visto asociados con un mayor IMC y un mayor consumo de energía (89,91). Curiosamente esos individuos además comían más grasas, dormían menos, y presentaban un mayor porcentaje de grasas visceral, que es aquella que se asocia un mayor riesgo metabólico. Algunas de esas asociaciones pueden ser explicadas funcionalmente, por ejemplo, el polimorfismo de *CLOCK* rs3749474 potencialmente cambia la estructura del ARNm y por tanto la expresión genética de *CLOCK* pierde eficacia.

En otro estudio realizado en España con una muestra de 500 sujetos con sobrepeso u obesidad de entre 20 y 65 años que acudían a clínicas especializadas en obesidad se observó que 4 de las 5 SNPs de *CLOCK* estudiadas se asociaron con variables de obesidad de forma significativa. También se estableció asociación entre polimorfismos de *CLOCK* y mayores niveles en plasma de colesterol total tras haber completado el tratamiento con dieta. Como conclusión del estudio se estableció que los SNP rs1801260 podría predecir el éxito de las estrategias de reducción de peso basadas en dietas hipocalóricas (89).

De la misma manera, datos recogidos en la literatura han demostrado que la ingesta de altas cantidades de grasas se relacionan con los polimorfismos de *CLOCK* y ésta a su vez afecta a la función molecular del reloj en los tejidos periféricos (91).

Sin embargo, lo más interesante es que estas asociaciones entre polimorfismos de *CLOCK* y obesidad, solo se observan en individuos con una dieta desequilibrada que incluye una gran proporción de grasas saturadas y bajo porcentaje de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva). Por el contrario, dichos polimorfismos no tienen efecto en aquellos individuos que consumían una dieta equilibrada con aceite de oliva en cantidades mayores a la media. Por lo tanto, parece existir una interacción entre las variantes del gen *CLOCK* y la composición de ácidos grasos de la dieta (87).

Por otro lado, polimorfismos del gen *PER2* (rs2304622 C>G y rs4663302 C>T) se han asociado a alteraciones psicológicas, especialmente depresión y trastorno bipolar, lo cual es interesante ya que también existe una asociación entre estos trastornos y la obesidad. Se ha demostrado por ejemplo que las personas que tienen estas variantes del gen *PER2* desarrollan comportamientos, hábitos y estados emocionales que se

relacionan con la obesidad, presentan un menor cumplimiento terapéutico, pican más entre horas, y se exceden con la comida como vía de escape del estrés (92,93).

2.2.4. Relación entre los horarios de ingesta y la obesidad

Muchas hipótesis plantean que la desincronización de los diferentes ritmos circadianos involucrados en el metabolismo energético sería la clave que explica la relación existente entre la cronodisrupción y la obesidad (15). Es decir, parece que la mayor prevalencia de obesidad en estas últimas décadas no sólo se explicaría por una mayor ingesta sino también porque ésta se realiza en horarios no habituales. Esto abre nuevos enfoques al problema de la obesidad, ya que no sólo sería importante regular la cantidad y tipo de alimentos ingeridos, sino también las horas a las que éstos se ingieren (55).

A continuación, se expondrán las conclusiones más importantes de algunos de los estudios recogidos en la literatura, tanto en modelos animales como en humanos, que relacionan la alteración de los ritmos de ingesta con un balance energético positivo.

Estudios en animales

Un estudio muy interesante realizado por Arble y cols en el 2009 en el que se usaron ratones alimentados con una dieta rica en grasa, unos exclusivamente durante la fase de oscuridad y los otros durante la fase de luz. Tras 6 semanas se demostró que el grupo alimentado durante la fase de luz ganó más peso a pesar de que el contenido calórico de la ingesta fue el mismo y tampoco hubo diferencias en la actividad física (94).

Otro estudio realizado por Paschos y cols. en 2012 utilizó ratones modificados genéticamente para que tuvieran anulado el reloj circadiano exclusivamente en los adipocitos (a través de la delección del componente del reloj *ARNLT*). En estos animales se comprobó que sufrieron cambios en su hábito horario de las comidas aumentando la cantidad de comida que era consumida durante la fase de luz, sin que hubiera cambios significativos en el contenido calórico consumido, es decir, solamente hubo diferencias en el patrón temporal de la ingesta. Este efecto solo se observó en ratones a los que se les anuló el reloj del tejido adiposo, no en aquellos a los que se les suprimió el reloj de los hepatocitos ni del páncreas. Como resultado, los ratones que carecían de reloj en sus adipocitos y que desarrollaron ritmos alterados de ingesta desarrollaron obesidad, así como cambios en las proporciones de varios triglicéridos en los adipocitos, en plasma y en neuronas hipotalámicas asociadas al balance energético (95).

Los ritmos de ingesta tienen implicaciones en la expresión genética. Por ejemplo, en el hígado se ha visto que bajo condiciones constantes en torno al 15% de los genes se expresan con ritmicidad circadiana, sin embargo, cuando se somete a los animales a ayuno, solo el 10% de los genes mantienen su ritmicidad, indicando que un porcentaje importante de los genes en el hígado se expresan rítmicamente como respuesta a la ingesta, en lugar de anticipándose a ella. Por otro lado, ratones que carecían de un reloj circadiano genéticamente intacto consiguieron reestablecer el patrón de expresión rítmica de un gran número de dichos genes al implantarse unos horarios estrictos de

ingesta (96). Por lo tanto, el reloj circadiano y los ritmos regulares de ingesta trabajan en conjunto para mantener los ritmos transcripcionales en el hígado, tejido clave en el metabolismo.

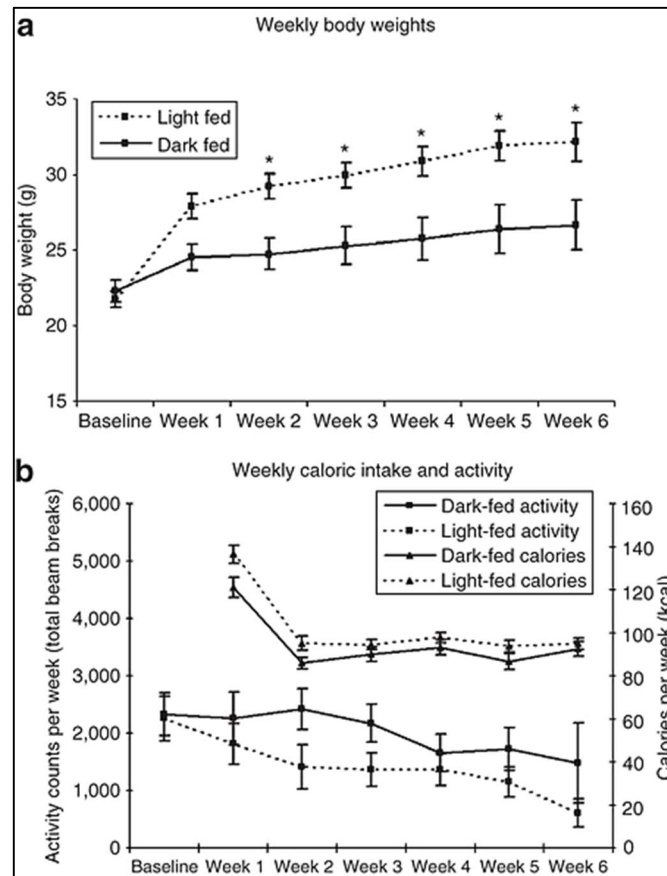


Figura 12. Efectos de la alimentación diurna /nocturna en ratones sobre el peso corporal (a) y sobre la actividad física y el consumo de calorías (b). Como puede observarse aquellos ratones alimentados durante la fase de luz mostraron un aumento significativo de peso con respecto al grupo alimentado durante la fase de oscuridad. Sin embargo, no hubo diferencias significativas con respecto a la ingesta total de calorías ni tampoco en relación a los patrones de actividad. Tomado de (55).

En otro experimento realizado en 2012 por el grupo de Hatori y cols se comparó ratones alimentados con dieta rica en grasa con un patrón temporal *ad libitum* con ratones alimentados con la misma dieta (mismo contenido calórico), pero en un horario restringido de 8 horas durante la fase de oscuridad. Los ratones con horario restringido de comida durante la fase de oscuridad demostraron estar protegidos frente a la obesidad inducida por la dieta y la disfunción metabólica, a pesar del alto contenido calórico. Al parecer estos ratones presentaron una coordinación optimizada de los ritmos de expresión y los ciclos metabólicos hepáticos que dieron lugar a cambios beneficiosos en el aprovechamiento de los nutrientes, el gasto energético y la composición metabólica del hígado. Por lo tanto, como conclusión del estudio unos horarios de ingesta restringidos en el tiempo, sin reducir el contenido calórico de la dieta, previenen frente a enfermedades metabólicas en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (97).

Datos experimentales en humanos

El primer estudio longitudinal prospectivo que se ha realizado en humanos para valorar posibles aspectos cronobiológicos de la obesidad fue realizado por Garaulet y cols. en el año 2013, sobre una muestra de 420 personas con sobrepeso u obesidad que se sometieron a una dieta para perder peso durante 20 semanas. Fueron divididos en dos grupos en función de la hora del día en la que realizan la comida principal: los que la hacían antes de las 15h (early eaters) y los que la hacen después de las 15h (late eaters). Los resultados demostraron que en aquellos que hacían su comida principal a horas tardías (después de las 3 de la tarde) perdieron significativamente menos peso que aquellos que lo hacían a horas más tempranas (antes de las 3 de la tarde). También se observa en la misma figura, como a partir de la quinta semana de tratamiento (35 días) el grupo de los “late-eaters” reduce la velocidad de pérdida de peso en comparación con los “early-eater” (98) (**Figura 13**). Es importante destacar que en este estudio no hubo diferencias en relación a la ingesta calórica, y tampoco variaban los horarios del resto de las comidas.

Una posible explicación para estas diferencias sería la tipología circadiana de las personas sometidas al estudio. Así aquellas personas con un patrón vespertino tienen una mayor tendencia a ganar peso y les cuesta más perderlo cuando se someten a dietas de adelgazamiento (99).

En relación al patrón circadiano de ingesta, en otro estudio llevado a cabo entre estudiantes universitarios divididos en dos grupos en función de la hora a la que realizaban su última comida, se demostró que aquellos que realizaban la última comida entre las 23-24 h presentaban glucemias más elevadas y niveles de insulina plasmáticos más altos que los que cenaban entre las 19-20 h, lo que sugiere una alteración en los patrones de secreción hormonal en función del ritmo circadiano de ingesta (100).

En otro estudio realizado en 2007 por Colles y cols., también se demostró un mayor aumento de peso medido en función del IMC en personas diagnosticadas con el síndrome NES. Más concretamente, a medida que aumentaba el IMC había una mayor prevalencia de este síndrome de alimentación nocturna (56).

Por último, en un estudio de base genética demostraron que el SNP de *CLOCK* 3111TC se asociaba con alteraciones del sueño y un cronotipo tardío, características que hacen a esos sujetos susceptibles a padecer obesidad. En dicho estudio, las personas con la variante genética *CLOCK3111T/C* presentan un ritmo circadiano menos robusto que las variantes *CLOCK3111T/T*, y una acrofase retrasada que hacía que fueran sujetos “nocturnos” (101).

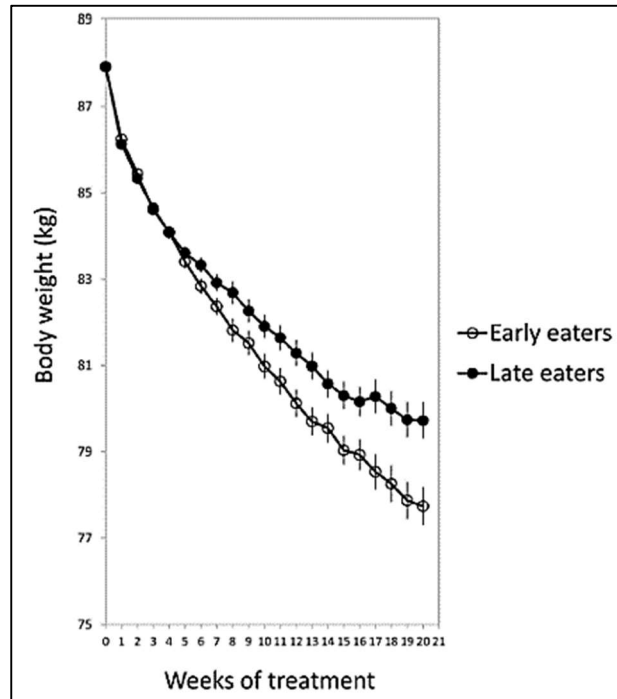


Figura 13. Pérdida de peso durante 20 semanas en función de la hora a la que se produce la ingesta de la comida principal. Se ajustó en análisis al sexo, edad y peso inicial. Early eaters, comida antes de las 15h; Late eaters, comida después de las 15h. Tomado de (98).

De todo lo anteriormente expuesto parece claro que la exposición a la luz nocturna, así como las alteraciones del sueño, producen cronodisrupción y ésta a su vez es la responsable de la alteración de numerosas variables fisiológicas que podrían justificar una mayor prevalencia de patologías como diabetes, obesidad o incluso cáncer. La **figura 14** ilustra los posibles mecanismos que explicarían esta relación. Dentro de ellos podríamos incluir:

- **Alteraciones de la secreción hormonal**, como la melatonina o el cortisol. Al suprimir las acciones de la melatonina, se altera por ejemplo la síntesis de cortisol, se inhibe la lipólisis en el tejido adiposo blanco y disminuye la producción de calor en el tejido adiposo pardo. Además, la melatonina regula la actividad metabólica del páncreas, sincronizando el ritmo circadiano de la ingesta con el ciclo sueño/vigilia.
- **Alteraciones del sueño**, y secundariamente cambios en los patrones de secreción de hormonas que regulan la ingesta. Durante el sueño se produce un estado de resistencia a la insulina y aumentan las hormonas catabólicas como el glucagón, favoreciéndose por tanto la lipólisis. Además, el sueño aumenta los niveles de leptina y disminuye los de grelina, teniendo por tanto un papel beneficioso sobre las conductas de ingesta.

- **Alteraciones del sistema circadiano.** La privación de sueño también produce cambios sobre la expresión de genes reloj tanto sobre el marcapasos central como sobre los distintos relojes periféricos. Así, por ejemplo, durante la noche la melatonina aumenta la expresión de CLOCK y PER1 en el tejido adiposo, y este efecto favorece la lipogénesis. Sin embargo, durante la restricción de sueño disminuye la expresión del gen CLOCK, PER2 y CRY1 relacionándose estos efectos con hiperfagia y obesidad.

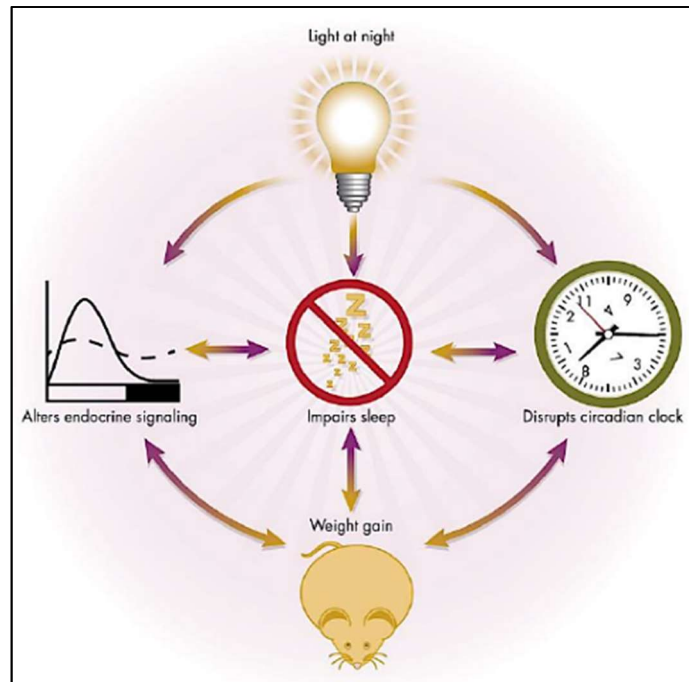


Figura 14. Posibles mecanismos a través de los cuales la exposición a la luz nocturna puede ocasionar la obesidad.

A continuación, se muestra un esquema resumen de toda la evidencia científica que abala la relación entre la cronobiología y la obesidad, tanto en animales como en humanos (**Figura 15**).

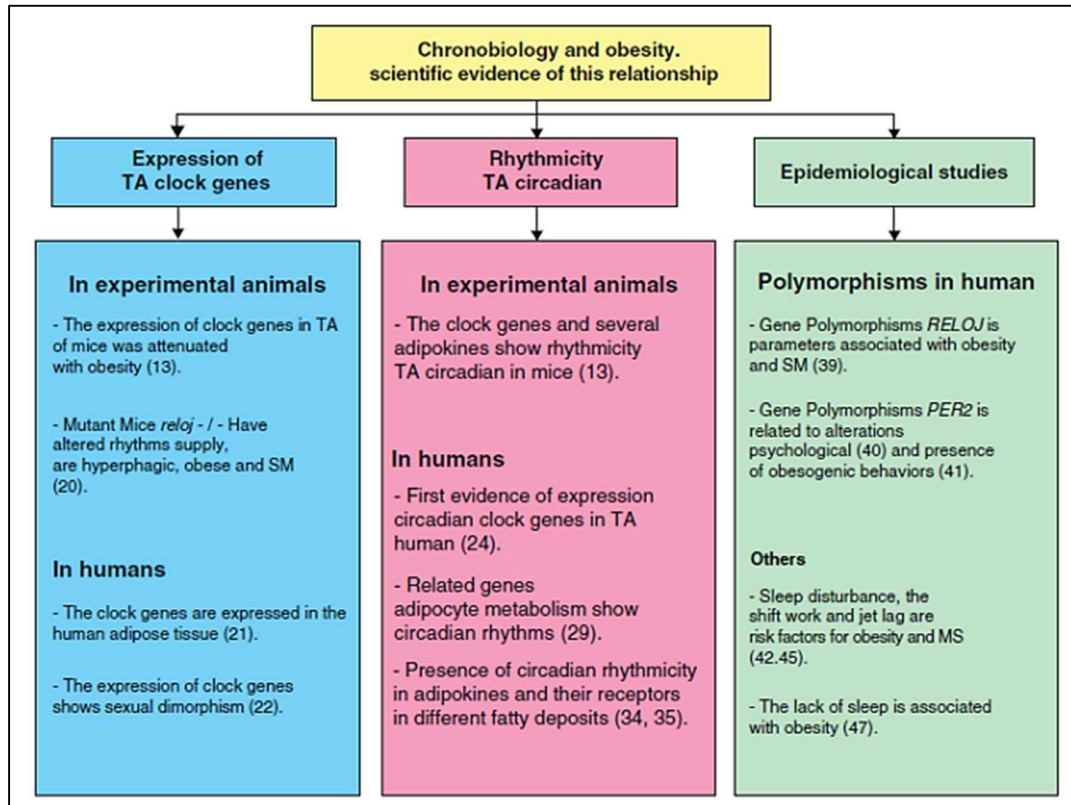


Figura 15. Principales evidencias científicas que relacionan la obesidad con la cronodisrupción, tanto en modelos animales como en estudios epidemiológicos. TA, tejido adiposo; MS, síndrome metabólico. Tomado de (10).

2.3. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE DIABETES Y CRONODISRUPCIÓN

La homeostasis de la glucosa también se encuentra bajo la influencia de los ritmos circadianos con el fin de regular el metabolismo energético de nuestro organismo y coordinarlo con los periodos de actividad/reposo. Es dependiente de la capacidad predictiva del sistema para coordinar las funciones metabólicas con las variaciones diarias de la entrada de nutrientes entre los periodos de ayuno y de ingesta (102,103). Así durante el periodo de actividad e ingesta la glucosa en sangre procede principalmente de la dieta, mientras que durante el periodo de reposo y ayuno la glucosa es reclutada progresivamente a partir de la producción endógena en el hígado.

Nuestro reloj interno regula los ritmos diarios de la secreción de insulina y del metabolismo de la glucosa, habiéndose demostrado tanto en roedores como en humanos que existen variaciones rítmicas diarias de la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (104). Algunas de las evidencias que demuestran la relación entre los ritmos circadianos y el metabolismo glucídico serían:

- El llamado fenómeno del amanecer (Dawn Phenomenon), que muestra como en el momento del despertar las personas experimentan un pico en la glucemia sanguínea, con independencia de cualquier situación de estrés o actividad física (105). Lo que quiere decir que el incremento de la glucemia antes del inicio de la actividad se debe a un incremento en la producción de glucosa y no al descenso de su utilización.
- La relación inversa entre la secreción de melatonina y las concentraciones de glucosa.

Hay numerosos datos recogidos en la literatura que relacionan el papel del NSQ sobre el metabolismo glucídico. Así por ejemplo se demostró que las lesiones en el NSQ abolían los ritmos de la concentración plasmática de glucosa e insulina (106) y que existían diferencias entre el día y la noche en la respuesta a un inhibidor de la utilización de la glucosa (107); en otra serie de experimentos se demostró que comidas similares daban lugar a respuestas de glucosa e insulina mayores cuando se consumían durante el periodo de oscuridad con respecto al periodo de luz (108); por último Nagai y cols. demostraron que la estimulación eléctrica del NSQ daba lugar a hiperglucemia y que éste era un efecto que se podía evitar mediante bloqueadores del SNA (109).

Por otra parte, no se encontró influencia directa del NSQ sobre los niveles basales de insulina o la concentración de glucagón (110). Claramente la ingesta y las concentraciones de glucosa son más importantes que el estímulo del NSQ a la hora de ajustar la secreción de insulina y glucagón.

Como consecuencia de todo ello, existen numerosas evidencias que apoyan la idea de que las alteraciones del ciclo sueño/vigilia y la reducción en la cantidad y la calidad del sueño podrían ser claves en la etiología de enfermedades metabólicas como la diabetes (111,112).

2.3.1. Evidencias epidemiológicas que relacionan la reducción de sueño y la DM2

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo de sufrir diabetes tipo 2 (DM2) entre los trabajadores a turnos (113,114), o bien con un sueño insuficiente o interrumpido (115,116).

Uno de los primeros datos que apoyaban esta relación fue el estudio publicado por Kroenke y cols. en el año 1989, que incluía 116.608 enfermeras estadounidenses de entre 25 a 42 años. Durante el tiempo que duró el estudio, a las pacientes se les pasaban cuestionarios periódicamente para valorar su estilo de vida, hábitos de sueño y su historial médico. Se encontró una correlación positiva entre el trabajo a turnos, el IMC y el desarrollo de diabetes tipo 2 en estas pacientes (113). Similares resultados se obtuvieron en otro estudio prospectivo llevado a cabo también en enfermeras entre los años 1988-2008 (NHSI, Nurses' Health Study I) y 1989-2007 (NHSII) (117). En definitiva, la conclusión de estos trabajos sería que el trabajo a turnos con rotaciones de noche se asocia de forma modesta a un incremento del riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres, lo cual parecía estar parcialmente mediado por el peso corporal (114).

En el trabajo realizado por Beihl y cols. se estudió la duración del sueño y la sensibilidad a la insulina en una muestra de 900 personas sanas. La duración del sueño fue atribuida a través de un autoinforme y la sensibilidad a la insulina y la respuesta aguda de insulina fueron valoradas mediante un test de tolerancia a la glucosa de muestras sanguíneas extraídas frecuentemente. Los resultados de este trabajo mostraron una asociación entre el sueño de corta duración (< 7 horas) y un incremento del riesgo de diabetes, ajustando por edad, sexo, tolerancia a la glucosa, hipertensión, historia familiar de diabetes, tabaco, educación e IMC, con una OR de 2,36 (IC 95%: 1,21-3,79). Sin embargo, esta asociación no se encontró entre los individuos afroamericanos (115).

En otro tipo de estudios se pretendió comprobar el impacto de la cronodisrupción sobre la homeostasis de la glucosa bajo condiciones controladas, apoyando los resultados encontrados en los estudios epidemiológicos (54,118,119).

Así por ejemplo en el estudio realizado por Buxton y cols. se sometió a 20 hombres sanos de entre 20 y 35 años, con un IMC de 20-30 kg/m², a una restricción del sueño (5 horas/noche) durante una semana, y se demostró que en estos sujetos se reducía la sensibilidad a la insulina aumentando por tanto la resistencia de los tejidos a esta hormona (118). Asimismo, personas que restringen su sueño a 4 horas durante 6 noches consecutivas presentaban menor tolerancia a la glucosa, una reducción en la respuesta a la insulina y por tanto mayores niveles de glucemia (58).

En otro estudio, de similares características, se compararon los efectos de una única noche de sueño normal (desde las 23:00 hasta las 7:30 horas) frente a una privación de sueño (de 1:00 a 5:00 horas). Las conclusiones fueron que una sola noche de privación parcial del sueño era suficiente para inducir un estado de resistencia a la insulina en sujetos sanos (119).

Por último, ya se ha comentado en esta memoria los resultados de una simulación controlada del trabajo a turnos con el fin de determinar los efectos adversos de la discordancia entre los ritmos de comportamiento (sueño/vigilia, ingesta/ayuno) y los ritmos circadianos metabólicos, endocrinos y autonómicos. En concreto, en este estudio participaron 10 adultos, 5 hombres y 5 mujeres, que fueron sometidos a un protocolo de laboratorio durante 10 días basado en la disregulación entre los ciclos de comportamiento y los ciclos circadianos. Cuando los sujetos comían y dormían 12 horas fuera de fase de su horario habitual, la desincronización provocaba un descenso de los niveles de leptina en plasma, hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además, se invertía el ritmo de cortisol, se elevaba la presión arterial y disminuía la eficiencia del sueño. Algunos sujetos presentaron respuestas posprandiales de glucemia semejantes a los que presentan pacientes prediabéticos (54).

2.3.2. Papel de la melatonina en la resistencia a la insulina

La melatonina es considerada una hormona “cronobiótica” con un papel coordinador entre el reloj central y los relojes periféricos, que está bajo la influencia del NSQ y a su vez tiene efectos sobre el mismo.

Se ha demostrado tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* que la melatonina está implicada en la regulación de la síntesis y secreción de la insulina, a través de su unión a receptores MT1/MT2 en la célula β -pancreática. Más concretamente, cuando la melatonina se une a sus receptores de membrana se activa una proteína G de tipo inhibidor que desecadena la inhibición de la adenilato ciclasa y por tanto la disminución del AMPc en la célula β -pancreática, disminuyendo así la secreción de insulina (120) (**Figura 16**).

Por otro lado, hay diversos estudios recogidos en la literatura que postulan el efecto contrario, en este caso a través de una vía de señalización diferente como es la de la fosfolipasa C. No obstante, y a pesar de ello, existe un consenso general que asume que la melatonina disminuye la secreción de insulina y por tanto disminuiría el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

Así por ejemplo se ha demostrado que la pinealectomía induce un estado de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, que desaparece cuando a los ratones se les administra melatonina (121,122). En este mismo sentido, existen datos que demuestran un descenso en la secreción de melatonina en modelos animales o en pacientes con DM2, lo que sugiere que esta hormona tendría un papel clave en la etiología de esta patología (123–126).

Se ha comprobado *in vitro* que la administración de melatonina protege a las células beta de los efectos deletéreos de la toxicidad de la glucosa, mejorando su supervivencia y reduciendo el estrés oxidativo en islotes aislados de humanos con diabetes tipo 2 (127,128). En este sentido, resulta muy interesante el resultado obtenido de un trabajo en el que se observó que el tratamiento crónico con melatonina era capaz de restaurar la masa de células beta del páncreas de ratas a las que se les había inducido

químicamente diabetes con un diabetógeno (estreptozotocina) que aumentaba la producción de ROS y por tanto destruyó las células β -pancreáticas (129).

Finalmente otra evidencia del papel de la disminución en la síntesis de melatonina en la etiología de la DM2 sería que tanto en modelos animales como en experimentos hechos en pacientes, se demostró que los niveles de melatonina plasmáticos así como la actividad de la enzima limitante de su síntesis (AANAT) eran menores en aquellos casos asociados a diabetes tipo 2, mientras que los niveles de insulina se veían ligeramente aumentados; por el contrario, en la diabetes tipo 1, los niveles de insulina eran indetectables mientras que existía un aumento en la concentración plasmática de melatonina (120) (**figura 16**).

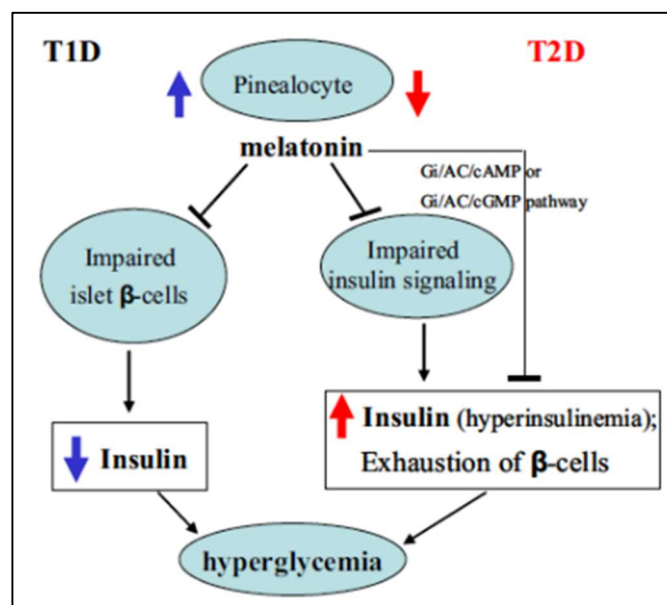


Figura 16. Efectos de la melatonina en la síntesis de insulina y su relación con la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se asume que la melatonina, a través de su unión a receptores en la célula β -pancreática, induce una disminución de la síntesis y secreción de insulina, produciendo por tanto un estado de hiperglucemia. Por otro lado, se ha demostrado que en pacientes con DM2, la secreción de melatonina se ve disminuida y en cambio existe un estado de hiperinsulinemia que llevaría a un agotamiento de las células β -pancreáticas. En el caso de la Diabetes tipo 1 es justo al contrario. Es decir, existe una disfunción total de la secreción de insulina y en cambio los niveles de melatonina están aumentados. Tomado de (120).

En varios estudios de base genética, se demostró una relación entre las variantes genéticas del gen *MNTR1B*, que codifica el receptor MT2, y un incremento del riesgo de diabetes tipo 2 (130–133). Un ejemplo es la variante rs10830963 de MT2 que es considerada un alelo de riesgo del gen *MNTR1B* y que se encontró en aproximadamente el 30% de los participantes que tenían riesgo de diabetes tipo 2, en los que, además, se vio que existía intolerancia a la glucosa tras la administración aguda de melatonina (134). Esto último sería importante considerarlo a la hora de aplicar un tratamiento con melatonina para ayudar al control glucémico ya que en los pacientes que expresan el alelo de riesgo, este tratamiento podría tener un efecto perjudicial.

En cuanto al metabolismo glucídico, la melatonina es capaz de modular el metabolismo de la glucosa, favoreciendo la captación de glucosa por parte de los tejidos y por tanto favoreciendo el control glucémico (134–136). Así por ejemplo se ha observado que la melatonina influye sobre la capacidad de secreción de los islotes pancreáticos, aumenta el metabolismo de la glucosa en el hígado a través de los transportadores GLUT2, y favorece la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana como músculo o tejido adiposo (137,138). En cambio, en aquellos pacientes que padecen DM2, la secreción de melatonina se ve inhibida y por tanto aparecen unos mayores niveles de glucosa en sangre, que pueden inducir a su vez la secreción de insulina y por tanto la resistencia a la acción de ésta. Asimismo, también estaría inhibido el metabolismo lipídico y por tanto existirían dislipidemias (**Figura 17**).

Dada la influencia que esta hormona tiene sobre la homeostasis de la glucosa, la melatonina se puede considerar un potencial abordaje terapéutico frente a la enfermedad metabólica. Una muestra de ello se obtiene a partir de un trabajo en el que se constató que unos niveles reducidos de melatonina durante la noche, valorada a través de la medición de la 6-sulfatoximelatonina en la primera orina de la mañana, se asocia positivamente con un incremento del riesgo de padecer diabetes tipo 2.

Por último, los receptores de melatonina no solo están presentes en las células pancreáticas, sino que se expresan en muchos otros órganos con importantes funciones metabólicas, como es el caso del hígado (131). Mediante su unión a receptores MT₁/MT₂, esta hormona tiene capacidad de incrementar la actividad de la AMP quinasa y potenciar un aumento de la sensibilidad a la insulina en el hígado (140).

Asimismo, existen estudios que afirman que la delección de MT1 y/o MT2 altera los ritmos y la amplitud de la expresión de los genes reloj en los hepatocitos. Más concretamente, un estudio publicado por Nogueira y sus colaboradores demostraba que la ablación quirúrgica de la glándula pineal tenía como consecuencia una disrupción en la respuesta hepática aguda a la insulina y además, se vieron alterados el ritmo y la amplitud de expresión de genes regulados por el reloj (121).

En definitiva, cada vez hay más evidencias científicas que señalan el papel de la cronodisrupción, bien por alteración del ciclo sueño/vigilia o por contaminación lumínica, en la etiología de la diabetes mellitus tipo 2. La clave en este caso podría estar en la hormona melatonina, principal sincronizador endógeno de nuestro sistema circadiano, y cuya secreción disminuye en los casos de cronodisrupción. Dado que la melatonina tiene capacidad para regular el funcionamiento de los diferentes relojes periféricos del organismo, y que modifica por tanto la secreción hormonal o el metabolismo glucídico y lipídico, parece lógico que su ausencia lleve a un estado metabólico de hiperglucemia y resistencia a la insulina, síntomas ambos característicos de la clínica de la DM2 (**Figura 18**).

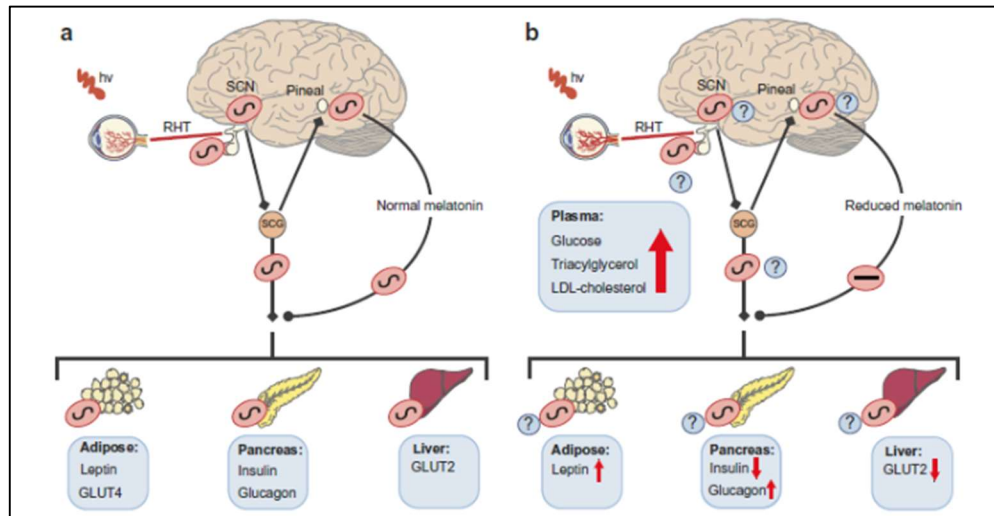


Figura 17. Papel de la melatonina en el metabolismo energético en condiciones fisiológicas (a) y en pacientes con diabetes tipo 2 (b). A: En personas sanas, el pico de secreción nocturna de melatonina ayuda a mejorar la tolerancia a la glucosa y su captación por parte de los tejidos, favoreciendo por ejemplo la expresión de los receptores GLUT2 en el hepatocito o de GLUT4 en músculo y tejido adiposo. De esta manera, la secreción de melatonina nocturna contribuiría a disminuir la glucemia, y los niveles plasmáticos de TGs y de LDL; B: En pacientes con DM2, la secreción de melatonina se ve inhibida o al menos desregulada. En estos pacientes existe un exceso de hormonas catabólicas como el glucagón, un aumento de los niveles de leptina y una disminución de la expresión del receptor GLUT2 en el hepatocito. Las consecuencias de estos procesos serían hiperglucemia, resistencia a la insulina y dislipidemia. Tomado de (139).

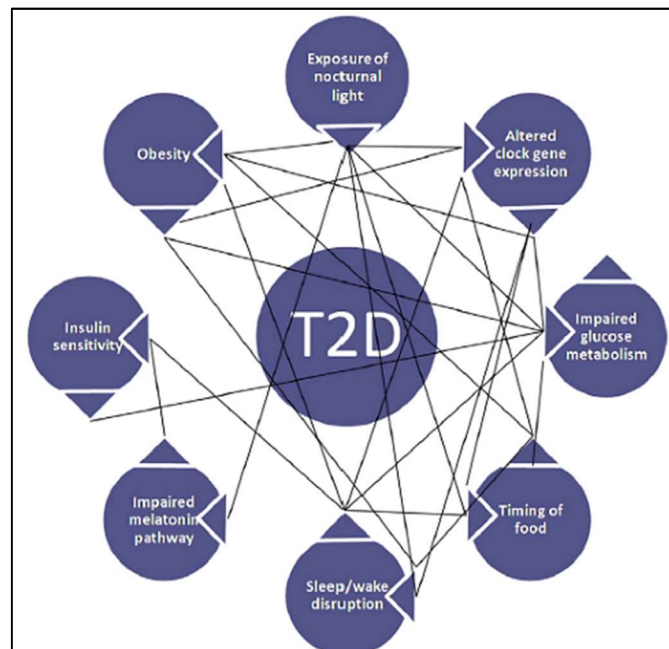


Figura 18. Modelo que propone los principales factores circadianos y metabólicos implicados en la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 (T2D). Tomado de (141).

CAPÍTULO 3. FUTURO DE LA CRONOMEDICINA EN EL ABORDAJE TERAPEÚTICO DE LA OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES

En los capítulos anteriores hemos visto el papel del reloj biológico y los ritmos circadianos en la regulación del metabolismo y cómo la cronodisrupción se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar cuadros patológicos que son consecuencia de la disincronía circadiana es decir por la discordancia impuesta por factores exógenos (como alteración del ciclo luminoso o el ritmo de alimentación) y también factores endógenos como las mutaciones de los genes del reloj central. Dicha disincronía provoca cuadros diversos de múltiples tejidos, incluidos hipoinsulinemia (páncreas), alteración del eje HPA, autoinmunidad, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico (**Figura 19**).

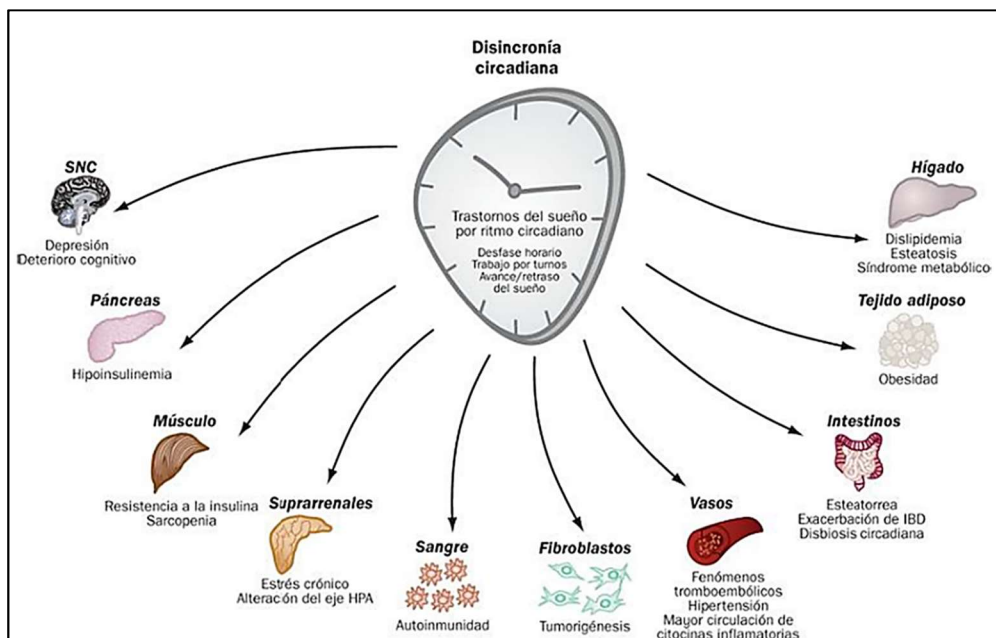


Figura 19. Consecuencias patológicas de la cronodisrupción sobre los diferentes órganos. Tomado de (24).

La **cronofarmacología**, el estudio del momento en el que la administración de un determinado fármaco mejoraría su eficacia, es una ciencia cada vez más utilizada en medicina y está basada en conocer los ritmos circadianos de los principales procesos fisiológicos tales como la síntesis hormonal, la presión arterial o incluso la respuesta del sistema inmune. Así por ejemplo, la síntesis endógena de colesterol es un fenómeno rítmico en el hígado que alcanza su máximo en las primeras horas de la mañana, razón por la cual la administración de estatínicos (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) durante la noche antes de la hora de acostarse podría ser más eficaz que hacerlo en horas diurnas; los intensos síntomas matinales de la artritis reumatoide están relacionados con la intensificación de la inflamación durante la noche y por tanto es más eficaz la administración de cortisol durante este momento.

La diabetes es otro trastorno endocrino vinculado de modo estrecho con los ritmos circadianos, debido principalmente a la regulación circadiana tanto de la secreción de insulina como al metabolismo glucídico. Cuando la insulina se aplica durante la noche, puede aparecer el denominado efecto “Somogyi”, o efecto rebote, cuya causa fundamental es una hipoglucemia originada durante la noche y que ocasiona una respuesta de hormonas contrarreguladoras que culmina en la hiperglucemia matinal. Por lo tanto, es fundamental tener en consideración la hora del día para el tratamiento de los trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2.

Por todo ello, la secuencia lógica nos hace preguntarnos si la intervención clínica para conseguir la regulación de los ritmos biológicos puede ser un arma terapéutica a la hora de afrontar un tratamiento para estas patologías.

3.1. CRONOMEDICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y EL SÍNDROME METABÓLICO

Para estudiar el efecto de la cronomedicina en el manejo terapéutico de la obesidad y otros trastornos metabólicos es importante caracterizar previamente el estado del sistema circadiano de los pacientes. Para ello existen múltiples test y cuestionarios, pero resultan poco precisos. Para ser más exactos se pueden medir los ritmos de ciertos marcadores circadianos que se encuentran bajo el control del NSQ, como la temperatura central, la melatonina en saliva o el cortisol plasmático.

Podemos hablar de dos tipos de abordaje terapéutico: por una parte, el **tratamiento no farmacológico** basado principalmente en la adquisición de hábitos de vida saludables en relación a la exposición a la luz, las horas de ingesta y la higiene del sueño; y por otra parte, estaría la posibilidad del **tratamiento farmacológico**, basado principalmente en la melatonina y sus análogos.

3.1.1. Tratamiento no farmacológico

Como ya sabemos, existen una serie de estímulos externos que ponen a punto nuestro reloj a diario, entre ellos destacan los ritmos de ingesta (especialmente importantes en la regulación circadiana del balance energético), la exposición lumínica, el patrón sueño-vigilia y la actividad física. Podemos actuar sobre estas aferencias a través de la adquisición de horarios diarios establecidos y fijos de exposición a dichos estímulos.

EXPOSICIÓN A LA LUZ

La exposición regular a la luz y la duración y calidad óptima del sueño son esenciales para tener un ritmo regular de sueño-vigilia cuya alteración se ha relacionado con obesidad y síndrome metabólico. Por lo tanto, una buena higiene del sueño con horarios regulares de irse a dormir y de levantarse podría tener beneficios a este nivel.

Se ha demostrado que el aumento de la exposición a la luz durante el día de forma regular mejora múltiples condiciones clínicas, entre ellas la obesidad (142). La regularización de los horarios de sueño durante 4 semanas en adultos jóvenes ha demostrado mejorar la alerta durante el día y la eficiencia del descanso nocturno (143), cuya alteración se relaciona con mayor riesgo de obesidad y trastornos metabólicos como vimos en apartados anteriores.

Sabemos que la melatonina se secreta por la noche ante la ausencia de estímulo lumínico, por lo que la exposición a la luz durante la noche, especialmente a la luz azul, inhibe su secreción. Por ello, es importante evitar esta clase de estímulos antes de dormir, especialmente mirar las pantallas de los aparatos electrónicos como el móvil y el ordenador que emiten principalmente este tipo de luz.

RITMOS DE INGESTA

Ya hemos visto en apartados anteriores que los ritmos de ingesta tienen un importante papel en la sincronización de los relojes periféricos como el tejido adiposo, por lo que la regulación de los horarios de las comidas y el tipo de nutrientes que se toman a cada momento del día deben tenerse en cuenta.

A pesar de que existen numerosos estudios en animales que concluyen que un horario regular y estricto de ingestas mejora la sincronización del sistema circadiano (144), apenas existen estudios que evalúen dicho efecto en humanos, por lo que nos basamos en la extrapolación de los resultados obtenidos en animales.

También es importante determinar qué tipo de nutrientes se recomienda tomar a las distintas horas de las comidas. Existen resultados en personas jóvenes y sanas que muestran que la tolerancia oral a la glucosa empeora por la tarde-noche en comparación con la mañana, por lo que la ingesta de hidratos de carbono debería producirse en su mayor parte en la primera mitad del día y reducirse a partir de la tarde. También existe evidencia de que cuando el contenido calórico total del día se ingiere en una sola comida, existe un incremento del peso corporal cuando dicha comida es la cena en comparación con cuando se realiza la misma cantidad de ingesta por la mañana (145). En este sentido ya se ha descrito en este trabajo que los individuos que consumen la mayor parte de su ingesta durante la noche tienen un mayor peso corporal que aquellos que reparten adecuadamente la ingesta a lo largo del día (146).

EJERCICIO FÍSICO

La actividad física es un importante sincronizador para el sistema circadiano y que resulta clave para la prevención y el tratamiento de la obesidad. El ejercicio físico aumenta el gasto de energía y, por lo tanto, tiene un efecto directo sobre el balance energético, pero también ayuda a regular los ritmos circadianos. Existen estudios epidemiológicos que indican que un ejercicio regular y prolongado se asocia con un mejor sueño nocturno y menor cansancio diurno (145).

Por otro lado, el ejercicio regular en personas mayores contrarresta la fragmentación de los ritmos de descanso-actividad asociada a la edad (147).

La regularidad de los hábitos de vida tiene efectos beneficiosos entre otras cosas sobre los ritmos circadianos del cortisol. A su vez, los ritmos circadianos del cortisol tienen un papel clave en la sincronización de los relojes periféricos. En un estudio realizado por Someren y cols. en 2007 se observó que levantarse todos los días a la misma hora, la exposición lumínica por las mañanas, un horario de ingestas regulares, y el ejercicio físico regular provocan unos ritmos diarios de cortisol regulares (145). Teniendo esto en cuenta, las intervenciones para conseguir unos hábitos de vida regulares en lo que a horarios se refiere pueden tener un efecto directo sobre la obesidad, la cual se ha relacionado con la alteración de los ritmos de cortisol en diversos estudios (148).

3.1.2. Tratamiento farmacológico

Existen terapias farmacológicas con capacidad de “resetear” el reloj central y mejorar el acoplamiento entre los distintos relojes circadianos de nuestro organismo, recuperando unos ritmos circadianos adecuados. Cuando las intervenciones basadas en el estilo de vida no son suficientes, se hace necesario recurrir a la farmacología para reajustar en la medida de lo posible los ritmos circadianos de los pacientes. Este tipo de tratamiento puede ser especialmente útil en aquellos pacientes en los que existe asociación de obesidad y trastornos del sueño, de tal forma, que la mejoría en la calidad y la cantidad del sueño sea una herramienta terapéutica más que nos ayude en el abordaje del paciente obeso y mejore las expectativas de éxito de la terapia, como un apoyo más a la dieta, el ejercicio y otros hábitos de vida saludables.

Clásicamente los problemas del sueño se han tratado con **hipnóticos como las benzodiacepinas**, cuyo mecanismo de acción es potenciar el efecto inhibitor del GABA (149). Sin embargo, este tipo de fármacos se acompañan de efectos no deseables como la posible sedación y la dependencia, por lo que se hace necesario recurrir a otro tipo de fármacos sincronizadores, como es el caso de **la melatonina**, que mejora la cantidad y calidad del sueño pero no afecta a nuestro organismo (149). Así por ejemplo existen numerosas evidencias que postulan el papel beneficioso de esta indolamina sobre los ritmos de sueño-vigilia en personas ciegas, al igual que en el jet-lag social y en el trabajo a turnos (15).

La melatonina además de ser un mediador circulante del NSQ, también es capaz de actuar sobre éste, aumentando la amplitud de oscilación del NSQ a través de los receptores MT1. Este efecto puede ser interesante en el tratamiento de la obesidad teniendo en cuenta que en dicha condición existe una reducción de la amplitud y a veces una pérdida total de la ritmicidad. Por otra parte, a través de sus receptores MT2 la melatonina puede modificar la fase del NSQ (150). Esta acción es particularmente importante dependiendo de la patología, por ejemplo, en el caso del síndrome de ingesta nocturna es interesante adelantar la fase del NSQ.

Por otro lado, la melatonina se une también al receptor intracitoplasmático MT3, al receptor nuclear ROR, a la calmodulina, a la calreticulina o a la tubulina, de tal forma que sus efectos van más allá de su acción como cronobiótico (151). Es una hormona que destaca también por ejercer importantes acciones antioxidantes, neuroprotectoras e inmunomoduladoras. Por último se han demostrado ampliamente tanto en modelos in vitro como in vivo sus acciones antitumorales, especialmente en tumores hormono-dependientes (152–154).

En cuanto a sus efectos metabólicos, se ha demostrado que la melatonina mejora la actividad de la lipoprotein-lipasa (LPL) en el tejido adiposo, enzima que regula el aclaramiento de los triglicéridos circulantes (155). En este sentido, un estudio ha demostrado que la administración exógena de melatonina en ratas de edad avanzada restaura algunas de las características de la regulación del balance energético asociadas a los animales jóvenes, como un menor peso, menor adiposidad intrabdominal y concentraciones de insulina y leptina en plasma (156). De hecho, los niveles de melatonina en animales descienden con la edad, mientras que los niveles de grasa visceral, insulina y leptina ascienden. Todos estos cambios se asocian con frecuencia a efectos metabólicos perjudiciales como intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes, dislipemia e hipertensión. El tratamiento con melatonina en estos animales revierte dichos efectos asociados a la edad sin afectar de forma significativa a la ingesta (157).

Por último, existen evidencias en pacientes diabéticos de que la terapia adyuvante con melatonina exógena puede beneficiar el control de las complicaciones de la enfermedad (158).

Otro tipo de terapia sería la basada en **agonistas dopaminérgicos (ramelteron, tasimelteon y agomelatina)**, que son agonistas selectivos de los receptores MT1 y MT2 con una afinidad y una vida media en plasma mayor que la de la melatonina (159,160). La agomelatina además bloquea el receptor de serotonina HT2c, por lo que además de ser inductor del sueño tiene un importante efecto antidepresivo (161).

Además de los ya mencionados, que se usan ya habitualmente en clínica, se están desarrollando otros fármacos capaces de actuar sobre el sistema circadiano. Algunos ejemplos de ellos serían:

- **Antagonista de los receptores de hipocretina 1 y 2 (HCRT 1,2)**, que promueven el sueño, mientras que su agonista induce el estado de alerta (162,163).
- **Agonista del receptor de VIP (VPAC2)** puede aumentar la resiliencia del NSQ, mientras que su antagonista podría favorecer los cambios de fase en el jet lag y el trabajo a turnos (162).
- **Agonistas de ROR α** , que podrían tener efectos terapéuticos a través de incrementar la transcripción de genes diana de ROR como *BMAL1* (164).
- **Estabilizadores de CRY o** diversos inhibidores de CK1 δ , CK1 ϵ y GSK-3.

Por último, es interesante recordar los resultados obtenidos en estudios genéticos recientes que relacionan ciertos polimorfismos de genes reloj con obesidad, y que abren la puerta a una nueva vía de tratamiento para el futuro. En base a esto, la identificación de los polimorfismos de genes reloj en los pacientes puede ser útil en el diagnóstico de obesidad y especialmente para predecir el resultado de las estrategias de pérdida de peso basadas en dietas hipocalóricas y personalizar el tratamiento. Un ejemplo de ello es el SNP de *CLOCK* rs1801260 que ayuda a predecir el éxito de dichas estrategias en pacientes con obesidad tratados en clínicas de nutrición (165).

En definitiva, a medida que se amplían los conocimientos de la complejidad de la interacción entre los procesos circadianos y fisiológicos, serán esenciales nuevos progresos para idear tratamientos de los trastornos que afectan la discordancia circadiana. El control farmacológico del ciclo circadiano puede ser útil en el tratamiento de trastornos de esta clase y trastornos metabólicos con un componente circadiano. El conocimiento en la forma en que el reloj circadiano controla las funciones biológicas arrojará nueva luz en la patogenia de los padecimientos metabólicos con un componente circadiano, como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico; de ese modo será posible determinar que la hora en que se administra un fármaco influirá en la atención del paciente.

3.2. CRONOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2

En cuanto al **tratamiento no farmacológico**, lo explicado en el apartado anterior para el abordaje de la obesidad sería también aplicable para la diabetes tipo 2, ya que una vez demostrada la asociación entre los ritmos de vida irregulares y el mayor riesgo de diabetes, es lógico pensar que la regulación de dichos ritmos mediante hábitos de vida saludables, con especial relevancia de las horas del día a las que se consumen los hidratos de carbono, va a suponer un beneficio a la hora de prevenir y mejorar esta patología.

Por lo que al **tratamiento farmacológico** se refiere, a continuación, nos vamos a centrar en el efecto de la melatonina y sus análogos en el metabolismo de la glucosa.

3.2.1. Modelos animales: evidencia preclínica

Tal y como se ha comentado en esta monografía, existe una relación inversa entre la secreción de melatonina, el control glucémico y la secreción de insulina en la diabetes tipo 2, demostrado en diversos modelos de roedores diabéticos. Así, por ejemplo, las ratas a las cuales se les realizaba una pienealectomía presentaban un incremento en los niveles de glucemia acompañado de una reducción en la concentración de insulina y un aumento de los niveles de glucagón. Además, desarrollaron disminución de la tolerancia a la glucosa, la cual se corrigió tras administrar melatonina exógena (122).

En un estudio en ratones con destrucción de las células beta pancreáticas, se demostró que la administración de melatonina (5, 10 o 20 mg/kg) durante 6 semanas reducía los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre (166). En otros estudios, de similares

características, la administración de melatonina en el agua de bebida consiguió normalizar la glucemia en modelos de ratas diabéticas (167), inhibió la ganancia de peso y mejoró la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa (168,169).

3.2.2. Evidencia clínica en humanos

A la hora de extrapolar esta evidencia preclínica obtenida de modelos con roedores a los posibles efectos sobre los pacientes, hay que tener en cuenta dos factores:

- Las dosis empleadas en los experimentos con animales en ocasiones son muy altas (> 5 mg/kg), y están por encima de las dosis recomendadas para el tratamiento clínico de los trastornos del sueño (2-4 mg/día) (170).
- La melatonina tiene un pico de secreción nocturno en todos los mamíferos, que en el caso de roedores coincide con su periodo de actividad que es cuando llevan a cabo la ingesta. No así en los humanos, que coincide con el momento de reposo y ayuno. Por lo tanto, la mayor secreción de melatonina en roedores coincide con la máxima sensibilidad a la insulina, mientras que en humanos coincide con una sensibilidad a la insulina disminuida (171–173).

Por esto, es complicado extrapolar los resultados obtenidos en roedores a su aplicación en humanos ya que la secreción de melatonina tiene una relación temporal con respecto a la ingesta, y parece que dicha relación temporal es importante en cuanto al control que la melatonina puede establecer sobre la glucosa. De hecho, en estudios *in vitro* (en los que se pierde dicha relación temporal con la ingesta), la melatonina inhibe la secreción de insulina mediante un descenso en la producción de AMPc y GMPc (135,138,174–176). Este efecto sería lógico en humanos ya que la melatonina suprimiría la secreción de insulina durante la noche (fase de ayuno), pero no en roedores. Quizá la realización de modelos con roedores diurnos podría ser de mayor utilidad a la hora de acercarse a lo que ocurriría en humanos.

Existen algunas evidencias recogidas en la literatura con respecto a los pacientes diabéticos y la secreción de melatonina. Así, por ejemplo, varios estudios clínicos han revelado que existe una relación entre los niveles nocturnos reducidos de melatonina y un mayor riesgo de diabetes, como por ejemplo un estudio hecho en pacientes diabéticos tipo 2 que presentan neuropatía autonómica, y que tienen alterados o abolidos los ritmos diarios de secreción de melatonina (125,126). También, se ha visto en pacientes con retinopatía diabética que presentan niveles nocturnos de melatonina menores en comparación con aquellos sujetos control (177).

En cuanto a la aplicación de la melatonina como tratamiento para el control glucémico en humanos hay poca evidencia clínica al respecto, el número de estudios es limitado y los resultados son discordantes (176,178,179). Un estudio que utilizó islotes pancreáticos aislados de donantes sanos y de donantes con diabetes tipo 2, concluyó que la melatonina era capaz de normalizar la secreción de insulina estimulada por la glucosa tras la exposición a una hiperglucemia (127). Yendo más allá, un par de ensayos clínicos randomizados y controlados sugieren que el tratamiento crónico con

melatonina en combinación con los antidiabéticos orales mejora el control de la glucemia en ayunas y la glucemia postprandial y reduce la HbA1c (179,180). Sin embargo, existen estudios contradictorios en los que se sugirió que la melatonina podía empeorar la tolerancia a la glucosa y potenciar el inicio de la diabetes tipo 2 en jóvenes sanos (134,136), aunque hay que tener en cuenta que en estos casos los participantes se alimentaron *ad libitum* y recibieron un tratamiento agudo de melatonina.

Actualmente, la melatonina se puede encontrar en farmacias como parte de fármacos o suplementos destinados a regular o mejorar el sueño, habitualmente formando parte de preparados que contienen otros componentes como el GABA (ácido gamma-aminobutírico), o el L-5-HTP (L-5-hidroxitriptófano). En general la melatonina tiene una vida media corta en plasma (181), por lo que se han creado los agonistas sintéticos de los receptores de melatonina MT1/MT2 ya comentados, que tienen una mayor vida media y, además, se unen con mayor afinidad a dichos receptores. No obstante, pese a que se usan habitualmente en trastornos del sueño, existe poca evidencia clínica acerca del efecto de estos fármacos sobre la homeostasis de la glucosa, la secreción de insulina y el riesgo de diabetes. La piromelatonina ha demostrado en roedores con diabetes tipo 2 que tiene un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico (168,182), pero estos efectos no se han confirmado mediante ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

1. El sistema circadiano es una red jerárquicamente organizada, compuesta por un marcapasos central (NSQ) y una serie de relojes periféricos en los tejidos. El adecuado funcionamiento de los ritmos circadianos endógenos permite al organismo predecir y anticiparse a los cambios ambientales.
2. El reloj biológico recibe la información del medio externo a través de una serie de estímulos de entre los que destaca el ciclo luz-oscuridad. Otros estímulos, como la ingesta, son especialmente importantes para la sincronización de los relojes periféricos, como el tejido adiposo.
3. El marcapasos central sincroniza la actividad de los relojes periféricos a través de la secreción cíclica de hormonas, principalmente la melatonina.
4. Tanto los procesos metabólicos como la secreción de hormonas presentan ritmicidad circadiana, ligada al ciclo luz/oscuridad. Las interacciones entre sueño, ritmos circadianos, y procesos reguladores de la homeostasis interna tienen lugar gracias a la presencia de genes reloj en el organismo.
5. El reloj biológico puede verse alterado por diversos estímulos tales como la exposición a la luz artificial durante la noche, privación de sueño o cambios en los horarios de ingesta. Todos ellos alteran la secreción fisiológica de melatonina, generando por tanto cronodisrupción.
6. La cronodisrupción se ha asociado con un incremento del desarrollo de patologías como obesidad o diabetes, habiéndose demostrado por ejemplo que la disrupción del sueño se relaciona con una pérdida de la ritmicidad inducida por los genes reloj, alteraciones en los procesos que regulan el apetito y la ingesta, disminución de la sensibilidad a la insulina o un deficiente control del metabolismo de los sustratos.
7. Los cambios en los horarios de ingesta y el tipo de nutrientes ingeridos también son otro factor cronodisruptor clave que podría justificar el mayor índice de obesidad y diabetes en nuestra población.
8. La cronomedicina, definida como todo tipo de intervenciones clínicas destinadas a regular los ritmos circadianos de los principales procesos fisiológicos, podría tener un papel clave en la prevención y el tratamiento de dichas patologías.
9. El tratamiento no farmacológico se centraría en hábitos de vida saludables, exponiéndose a la luz durante el día y evitando la luz artificial durante la noche, y restringiendo a un horario regular las ingestas y la actividad física diaria.
10. El abordaje farmacológico de la cronodisrupción estaría basado en la administración de melatonina y/o agonistas sintéticos de sus receptores, los cuales hoy en día están comercializados como inductores del sueño y podrían ser de utilidad especialmente en aquella población de riesgo como trabajadores a turnos.
11. A pesar de los resultados prometedores obtenidos en modelos animales, son todavía pocos los datos a nivel epidemiológico en humanos. Futuras investigaciones en este campo podrían avalar el uso de la cronomedicina en el abordaje terapéutico de este tipo de patologías endocrinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saavedra J, Zúñiga L, Navia C, Vásquez J. Ritmo circadiano: el reloj maestro. alteraciones en el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología* [Internet]. 2014;5(3):20. Available from: <http://www.bdigital.unal.edu.co/38638/1/41615-189033-1-PB.pdf>
2. Andrés Camargo RAV. Ritmos biológicos, Cronobiología y Cronofarmacología: Un desafío para el profesional de Enfermería en la administración de medicamentos. *Actual Enferm*. 2014;17(1):13–20.
3. Pizzio GA. Caracterización de las MAP quinasas (MAPKs) Clásicas : p38 , JNK y ERK en el Reloj Biológico de Mamíferos . 2015;(July 2009).
4. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes*. 2008;32(1):121–8.
5. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(2):127–34.
6. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2010;62(9–10):967–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.005>
7. Provencio I, Rollag MD CA. Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature*. 2002;Jan 31:415(6871):493.
8. Guerrero J.M., Carrillo-Vico A. LP. La melatonina. *Investig Cienc*. 2007;1:30–8.
9. Saderi N, Escobar C, Salgado-Delgado R. La alteraci??n de los ritmos biol??gicos causa enfermedades metab??licas y obesidad. *Rev Neurol*. 2013;57(2):71–8.
10. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinol y Nutr (English Ed)* [Internet]. 2012;59(1):50–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endoen.2011.08.002>
11. Astiz M, Heyde I, Oster H. Mechanisms of communication in the Mammalian Circadian timing system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2).
12. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian Rhythms and Metabolic Syndrome. *Circ Res*. 2010;106(3):447–62.
13. Tresguerres JAF. Fisiología humana. 4ª. Interamericana-McGraw-hill; 2010.
14. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, et al. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(12):5631–6.
15. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes*. 2010;34(12):1667–83.
16. Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity*. 2009;17(8):1481–5.
17. Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Milagro F, Campión J, Martínez JA, Zamora S, et al. Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes*. 2009;33(4):473–80.
18. Tébar F, Garaulet M GM. Regulación del apetito: nuevos conceptos. *Rev Esp Obestect*. 2003;
19. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(suppl_1):S59–66.

PAPEL DE LA CRONOMICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

20. Yildiz BO, Suchard MA, Wong M, Mccann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin , adiponectin , and leptin in human obesity. 2004;101(28).
21. Gavrilu A, Peng C, Chan JL, Mietus JE, Goldberger ARYL, Mantzoros CS. Diurnal and Ultradian Dynamics of Serum Adiponectin in Healthy Men : Comparison with Leptin , Circulating Soluble Leptin Receptor , and Cortisol Patterns. 2003;88(6):2838–43.
22. Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, Elashoff RM, Cogswell RJ, Negro P, et al. Synchronicity of Frequently Sampled Thyrotropin (TSH) and Leptin Concentrations in Healthy Adults and Leptin-Deficient Subjects : Evidence for Possible Partial TSH Regulation by Leptin in Humans. 2001;86(7):3284–91.
23. Schoemaker RIKC, Doornbos J, Cohen AF, Meinders AEDO, Internal G, Drug H. Circadian Rhythm of Plasma Leptin Levels in Upper and Lower Body Obese Women : Influence of Body Fat Distribution and Weight Loss. J Clin Endocrinol Metab. 2018;83(5):1706–12.
24. Dennis L Kasper, Stephen L Hauser, J Larry Jameson, Anthony S Fauci, Dan L Longo JL. Biología circadiana Salud y Enfermedad. In: Harrison Principios de la Medicina Interna. 2019. p. 1–17.
25. DiMagno E.P. Regulation if interdigestive gastrointestinal motility and secretion. Digestion. 1997;58 (Suppl:53–5.
26. Houghton SG, Iqbal CW, Duenes JA, Fatima J, Kasperek MS, Sarr MG. Coordinated, diurnal hexose transporter expression in rat small bowel: Implications for small bowel resection. Surgery. 2008;143(1):79–93.
27. Fisher BYRB, Gardner MLG. A dirunal rhythm in the absorption of glucose and water by isolated rats small intestine. 1976;821–5.
28. Soler G., Bautista J.M., Madrid J.A. SGM. Circadian rhythms in enzymatic activity of rat liver arginase and glucose 6-phosphate dehydrogenase. Cronobiologia. 1988;15:295–212.
29. Magnen JL. Lipogenesis, lipolysis and feeding rhythms. Ann Endocrinol. 1988;49:98–104.
30. Danguir J. NS. Circadian sleep and feeding patterns in the rat: possible dependence on lipogenesis and lipolysis. Am J Physiol. 1980;238:223–30.
31. Zardoya R., Diez A., Serradilla M.C., Madrid J.A., Bautista J.M. G-PA. Lipogenic activities in rat liver are subjected to circadian rhythms. Rev Esp Fisiol. 1994;50:239–44.
32. Benavides A., Siches M. LM. Circadian rhythms of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in intermediate metabolism of adult rat. Am J Physiol. 1998;275:811–7.
33. Mayorga MP. El adipocito como organo endocrino. Revista [Internet]. 2007;15(152):225–42. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v15n2/V15n2a10.pdf>
34. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinemia and diabetes. Nature. 2010;466:627–31.
35. Zhao Y., Zhang Y., Zhou M., Wang S., Hua Z. ZJ. Loss of mPer2 increases plasma insulin levels by enhanced glucose-stimulated insulin secretion and impaired insulin clearance in mice. FEBS Lett. 2012;586:1306–11.
36. Bodosi B., Gardi J., Hajdu I., Szentirmai E., Obal F. Jr. KJM. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol. 2004;287:1071–9.
37. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E. WDS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes. 2001;50:1714–9.
38. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock

- system: Importance for metabolic health. *Mol Metab* [Internet]. 2016;5(3):133–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>
39. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res*. 2009;46(3):245–7.
 40. Archer SN, Oster H. How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: Effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. *J Sleep Res*. 2015;24(5):476–93.
 41. Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23448–500.
 42. Wood B, Rea M, Plitnick B FM. Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression. *Appl Ergon*. 2013;44:237–40.
 43. Johnston J.D. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev*. 2014;27:107–18.
 44. Krauchi K., Cajochen C., Werth E. et al. Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. *J Biol Rhythms*. 2002;17:364–76.
 45. Groeger JA ZF and DD. Sleep quantity, sleep difficulties and their perceived consequences in a representative sample of some 2000 British adults. *J Sleep Res* [Internet]. 2004;13(4):359–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00418.x>
 46. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585–92.
 47. Gangwisch. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes Rev*. 2009;10(0 2):37–45.
 48. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: A Health Imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34.
 49. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008;9(SUPPL. 1):1–11.
 50. Nilsson P, Ro M, Engstrom G, Hedblad B BG. Incidence of Diabetes in Middle-Aged is related to sleep disturbances. 2004;27(10).
 51. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):747–52.
 52. Croce N., Bracci M., Ceccarelli G., Barbadoro P., Prospero E. SL. Body mass index in shift workers: relation to diet and physical activity. *G Ital Med Lav Erg*. 2007;29:488–9.
 53. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol*. 2001;171(3):557–64.
 54. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(11):4453–8.
 55. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation. *Adv Nutr*. 2014;5(3):312S–319S.
 56. Colles S, Dixon J OP. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)*. 21007;31(11):1722–30.
 57. Roenneberg T, Allebrandt K V., Mellow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol*. 2012;22(10):939–43.

PAPEL DE LA CRONOMICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

58. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. Sleep [Internet]. 1995;18(10):908–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8746400>
59. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med [Internet]. 2004;1(3):e62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602591> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC535701>
60. Cajochen C., Jewett M. DD. Human circadian melatonin rhythm phase delay during a fixed sleep-wake schedule interspersed with nights of sleep deprivation. J Pin Res. 2003;35:149–57.
61. Dijk DJ, Duffy JF, Silva EJ, Shanahan TL, Boivin DB, Czeisler CA. Amplitude reduction and phase shifts of Melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans. PLoS One. 2012;7(2).
62. Opperhuizen AL, van Kerkhof LWM, Proper KI, Rodenburg W, Kalsbeek A. Rodent models to study the metabolic effects of shiftwork in humans. Front Pharmacol. 2015;6(MAR):1–20.
63. Nedeltcheva A V., Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(4):293–8.
64. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, et al. Leptin Differentially Regulates NPY and POMC Neurons Projecting to the Lateral Hypothalamic Area Beth Israel Deaconess Medical Center and Similar to MCH, the entire neuraxis receives ORX in-Program in Neuroscience nervation (Peyron et al Intracerebroventr. Beth Isr Deaconess Med Cent. 1999;23:775–86.
65. Elmquist JK, Ahima RS, Elias CF, Flier JS SC. Leptin activates distinct projections from dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:741–6.
66. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From Lesions to Leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. Neuron. 1999;22:221–32.
67. Rechtschaffen A. BB. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. Behav Brain Res. 1995;69:55–63.
68. Burke V, Beilin LJ, Simmer K, Oddy WH, Blake K V., Doherty D, et al. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: A prospective cohort study. Int J Obes. 2005;29(1):15–23.
69. Davison KK, Marshall SJ BL. Cross-sectional and longitudinal association between Tv Viewing and Girls ' Body Mass Index ,. J Pediatr. 2006;149:32–7.
70. Shaw PJ. Thermoregulatory changes. Sleep Deprivation Sci Physiol Behav. 2005;319–38.
71. Laposky AD, Shelton J, Bass J, Dugovic C, Perrino N, Turek FW. Altered sleep regulation in leptin-deficient mice. Am J Physiol Integr Comp Physiol. 2005;290(4):R894–903.
72. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science (80-). 2005;308(5724):1043–5.
73. Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. Proc Natl Acad Sci. 2005;102(34):12071–6.
74. Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(1):4–11.
75. Maret S, Dorsaz S, Gurcel L, Pradervand S, Petit B, Pfister C, et al. Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss. Proc Natl Acad Sci. 2007;104(50):20090–5.

PAPEL DE LA CRONOMICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

76. Mongrain V, La Spada F, Curie T, Franken P. Sleep loss reduces the dna-binding of bmal1, clock, and npas2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex. *PLoS One*. 2011;6(10).
77. Naidoo N, Ferber M, Galante RJ, McShane B, Hu JH, Zimmerman J, et al. Role of homer proteins in the maintenance of sleep-wake states. *PLoS One*. 2012;7(4).
78. Azzi A., Dallmann R., Casserly A. et al. Circadian behavior is light-reprogrammed by plastic DNA methylation. *Nat Neurosci*. 2014;17:377–82.
79. Barclay J.L., Tsang A. OH. Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. *Prog Brain Res*. 2012;199:163–81.
80. Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Buijs M. EC. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience*. 2008;154:922–31.
81. Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert H, Oster H. Circadian Clock Genes Per1 and Per2 Regulate the Response of Metabolism-Associated Transcripts to Sleep Disruption. *PLoS One*. 2012;7(12).
82. James FO, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. *Sleep*. 2007;30(11):1427–36.
83. Ackermann K., Sletten T.L., Revell V.L., Archer S.N. SDJ. Blue-light phase shifts PER3 gene expression in human leukocytes. *Chronobiol Int*. 2009;26:769–79.
84. Ackermann K., Plomp R., Lao O. et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int*. 2013;30:901–9.
85. Moller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2013;110(12):E1132–41. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1217154110>
86. Archer SN, Laing EE, Möller-Levet CS, van der Veen DR, Bucca G, Lazar AS, et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(6):E682–91.
87. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: Modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1466–75.
88. Sookoian S, Germma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G PC. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1606; 658.
89. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC OJ. Clock gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes*. 2010;34(3):516–23.
90. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes*. 2008;32(4):658–62.
91. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2010;18(3):364–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2009.176>.
92. Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, et al. PERIOD2 Variants Are Associated with Abdominal Obesity, Psycho-Behavioral Factors, and Attrition in the Dietary Treatment of Obesity. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):917–21.

PAPEL DE LA CRONOMEDICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

93. Partonen T., Treutlein J., Alpman A., Frank J., Johansson C., Depner M. et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl* and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med.* 2007;39:229–38.
94. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity.* 2009;17(11):2100–2.
95. Paschos GK, Ibrahim S, Li Song W, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden MI, Masoodi M et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component *Arntl*. *Nat Med.* 2012;18:1768–77.
96. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:21453–8.
97. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed high-fat diet. *Cell Metab.* 2012;15:848–60.
98. Garaulet PM, Purificación Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, PhD, Yu-Chi Lee P, Ordovás PJM, et al. Timing of food intake predicts weight loss effectivenessNIH Public Access. *Int J Obes.* 2013;37(4):604–611.
99. Corbalán-Tutau M, Madrid J, Nicolás F GM. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav.* 2012;123:231–135.
100. Qin L., Li J., Wang Y., Wang J., Xu J. KT. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sci.* 2003;73:2467–75.
101. Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovás JM. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: Relationships to clock 3111 T/C SNP and weight loss. *PLoS One.* 2011;6(2).
102. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. *BMAL1* and *CLOCK*, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.* 2004;2(11).
103. Green, Takahashi B. The meter of metabolism. *Cell.* 2008;134:728–42.
104. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol.* 2013;23(5):372–81.
105. Bolli G.B. GJE. The “Dawn-Phenomenon” - a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1984;310:746–50.
106. Yamamoto H., Nagai K. NH. Role of the SCN in daily rhythms of plasma glucose, FFA, insuline and glucagon. *Chronobiol Int.* 1987;4:483–91.
107. Yamamoto H., Nagai K. NH. Bilateral lesions of the SCN abolish lipolytic and hyperphagic responses to dDG. *Physiol Behav.* 1984;32:1017–20.
108. Kalsbeek A. SJH. Circadian control of insulin secretion is independent of the temporal distribution of feeding. *Physiol Behav.* 1999;63:553–60.
109. Fuji T., Inouse S., Nagai K. NH. Involvement of adrenergic mechanism in hyperglucemia due to SCN stimulation. *Horm Metab Res.* 1989;21:643–5.
110. Ruitter M, Fleur SE La, Heijningen C Van, Vliet J Van Der, Kalsbeek A, Buijs RM. The Daily Rhythm in Plasma Glucagon Concentrations. *Diabetes.* 2003;52:1709–15.
111. Spiegel K., Leproult R. VCE. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.*

- 1999;354:1435–9.
112. Arble DM, Bass J, Behn CD, Butler MP, Challet E, Czeisler C, et al. Impact of Sleep and Circadian Disruption on Energy Balance and Diabetes: A Summary of Workshop Discussions. *Sleep*. 2015;38(12):1849–60.
 113. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson JA, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):175–83.
 114. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*. 2011;8(12).
 115. Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep Duration as a Risk Factor for Incident Type 2 Diabetes in a Multiethnic Cohort. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2009;19(5):351–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.12.001>
 116. Meisinger C., Heier M. LH. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 2005;48:235–41.
 117. Suwazono Y., Dochi M., Oishi M., Tanaka K., Kobayashi E. SK. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14 year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int*. 2009;26:926–41.
 118. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59(9):2126–33.
 119. Donga E, Van Dijk M, Van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, Van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2963–8.
 120. She M, Laudon M, Yin W. Melatonin receptors in diabetes: A potential new therapeutical target? *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015;744:220–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.012>
 121. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology*. 2011;152(4):1253–63.
 122. Diaz B. BE. Effect of pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat. *Horm Metab Res*. 1986;18:225–9.
 123. Champney TH., Brainard GC., Richardson BA. RR. Experimentally-induced diabetes reduces nocturnal pineal melatonin content in the Syrian hamster. *Comp Biochem Physiol A*. 1983;79:199–201.
 124. Frese T., Bach AG., Muhlbauer E. et al. Pineal melatonin synthesis is decreased in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Life Sci*. 2009;85:526–33.
 125. Tutuncu NB., Batur MK., Yildirim A. et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res*. 2005;39:43–9.
 126. O'Brien LA., Lewin IG., O'Hare JP., Arendt J. CR. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic retinopathy. *Clin Endocrinol*. 1986;24:359–64.
 127. Costes S., Boss M., Thomas AP. MA. Activation of melatonin signaling promotes beta-cell survival and function. *Mol Endocrinol*. 2015;29:682–92.
 128. Park JH., Shim HM., Na AY. et al. Melatonin prevents pancreatic beta-cell loss due to glucotoxicity: the relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *J Pineal Res*. 2014;56:143–53.

PAPEL DE LA CRONOMICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

129. Kanter M., Uysal H., Karaca T. SH. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by meatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol.* 2006;80:362–9.
130. Karamitri A., Renault N., Clement N., Guillaume JL. JR. Minireview: toward the establishment of a link between melatonin and glucose homeostasis: association of melatonin MT2 receptor variants with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol.* 2013;27:1217–33.
131. Mühlbauer E, Gross E, Labucay K, Wolgast S, Peschke E. Loss of melatonin signalling and its impact on circadian rhythms in mouse organs regulating blood glucose. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2009;606(1–3):61–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.01.029>
132. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégl P, et al. A common variant in the melatonin receptor gene (MTNR1B) is associated with increased risk of future type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* [Internet]. 2009;41(1):82–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725650/>
133. Bonnefond A., Clement N., Fawcett K. et al. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44:297–301.
134. Rubio-Sastre P, Scheer FAJL, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute Melatonin Administration in Humans Impairs Glucose Tolerance in Both the Morning and Evening. *Sleep.* 2014;37(10):1715–9.
135. Peschke E, Mühlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;24(5):829–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.001>
136. Garaulet, Gomez-Abellan, Rubio-Sastre, Madrid, Saxena S. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in human. *Metabolism.* 2015;64:1650–7.
137. Bazwinsky-Wutschke I., Bieseke L., Muhlbauer E. PE. Influence of melatonin receptor signalling on parameters involved in blood glucose regulation. *J Pineal Res.* 2014;56:82–96.
138. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: Interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):6981–7015.
139. Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia* [Internet]. 2017;60(5):808–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4175-1>
140. Rui BB, Chen H, Jang L, Li Z, Yang JM, Xu WP, et al. Melatonin upregulates the activity of AMPK and attenuates lipid accumulation in alcohol-induced rats. *Alcohol Alcohol.* 2015;51(1):11–9.
141. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014;106(2):182–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.07.029>
142. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Phychopharmacol.* 2006;11–5.
143. Manber R, Bootzin R, Acebo C, Carskadon MA. Behavioral Treatment and Sleep The Effects of Regularizing Sleep-Wake Schedules on Daytime Sleepiness. *Sleep.* 1996;19(5):432–41.
144. Lax P., Zamora S. MJ. Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system. *Am J Physiol.* 1998;275:580–7.
145. Van Someren EJW, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev.* 2007;11(6):465–84.

PAPEL DE LA CRONOMEDICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

146. Minors D., Rabbitt PMA., Worthington H. WJ. Variation in meals and sleep-activity patterns in aged subjects; its relevance to circadian rhythm studies. *Chronobiol Int.* 1989;6:139–46.
147. Driver HS. TS. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev.* 2000;4:387–402.
148. García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretory pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: Relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):185–91.
149. Morin AK., Jarvis CJ. LA. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy.* 2007;27(1):89–110.
150. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med.* 2007;Suppl3:34–42.
151. Pandi-Perumal SR., Trakht I., Srinivasan V., Spence DW., Maestroni GJ., Zisapel N. CD. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008;85(3):335–53.
152. Aydogan S., Yerer MB. GA. Melatonin and nitric oxide. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(3):281–7.
153. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan D-X. Melatonin: An Established Antioxidant Worthy of Use in Clinical Trials. *Mol Med.* 2009;15(1–2):43–50.
154. López A, García JA, Escames G, Venegas C, Ortiz F, López LC, et al. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *J Pineal Res.* 2009;46(2):188–98.
155. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N., Kaneda C. FT. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women. *Maturitas.* 2001;38(2):171–7.
156. Wolden-Hanson T., Mitton DR., McCants RL., Yellon SM., Wilkinson CE., Matsumoto AM. RD. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intrabdominal adiposity and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Ebocrinology.* 2000;141(2):487–97.
157. Rasmussen DD., Boldt BM., Wilkinson CW., Yellon SM. MA. Daily melatonin administration at middle aged suppresses male rat visceral fat, plasma leptin and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology.* 1999;140(2):1009–12.
158. Kadhim HM, Ismail SH, Hussein KI, Bakir IH, Sahib AS, Khalaf BH, et al. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J Pineal Res.* 2006;41(2):189–93.
159. Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: Weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5(1):341–54.
160. Pandi-Perumal SR., Srinivasan V., Spence DW., Moscovitch A., Hardeland R., Brown GM. CD. Ramelteon:: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther.* 2009;26(6):13–26.
161. Dubovsky SL. WC. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1533–40.
162. Liu AC., Lewis WG. KS. Mammalian circadian signalling networks and therapeutic targets. *Nat Chem Biol.* 2007;3(10):30–9.
163. Brisbane-Roch C., Dingemans J., Koberstein R., Hoeber P., Aissaoui H., Flores S., Mueller C. et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med.* 2007;13:150–6.

PAPEL DE LA CRONOMICINA EN LA PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS ENDOCRINAS

164. Eberl G. LD. The role of the nuclear hormone receptor ROR γ in the development of lymph nodes and Peyer's patches. *Immunol Rev.* 2003;195:81–90.
165. De Castro JM. When, how much and what foods are eaten are related to total daily food intake. *Br J Nutr.* 2009;102:1228–37.
166. Bibak B., Khalili M., Rajaei A., Soukhtanloo M., Hadjzadeh MA. HP. Effects of melatonin on biochemical factors and food and water consumption in diabetic rats. *Adv Biomed Res.* 2014;3:173.
167. Hidayat M., Maha Y. WH. Effect of melatonin on serum glucose and body weight in streptozotocin induced diabetes in albino rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27:274–6.
168. She M., Deng X., Guo Z. et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res.* 2009;59:248–53.
169. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology.* 2009;150(12):5311–7.
170. Gooneratne, Edwards, Zhou, Cuellar, Grandner J. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J Pineal Res.* 2012;52(4):437–45.
171. Lewy AJ., Sack RL., Blood ML., Bauer VK., Cutler NL. TK. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. *Ciba Found Symp.* 1995;183:303–17.
172. Lane JM, Chang AM, Bjornes AC, Aeschbach D, Anderson C, Cade BE, et al. Impact of common diabetes risk variant in MTNR1B on sleep, circadian, and melatonin physiology. *Diabetes.* 2016;65(6):1741–51.
173. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):231–8.
174. Bazwinsky-Wutschke I., Wolgast S., Muhlbauer E., Abrecht E. PE. Phosphorylation of cyclic AMP-response element-binding protein (CREB) is influenced by melatonin treatment in pancreatic rat insulinoma beta-cells (INS-1). *J Pineal Res.* 2012;53:344–57.
175. Muhlbauer E., Albrecht E., Bazwinsky-Wutschke I. PE. Melatonin influences insulin secretion primarily via MT1 receptors in rat insulinoma cells (INS-1) and mouse pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2012;52:446–59.
176. Sharma S., Singh H., Ahmad N., Mishra P. TA. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:391–9.
177. Hikichi T., Tateda N. MT. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:655–60.
178. Peschke E., Bahr L. ME. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res.* 2015;59:1–23.
179. Garfinkel D., Zorin M., Wainstein J., Matas Z., Laudon M. ZN. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:307–13.
180. Hussain SA., Khadin HM., Khalaf BH., Ismail SH., Hussein KI. SA. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J.* 2006;27:1483–8.
181. Hardeland R., Poeggeler B., Srinivasan V., Trakht I., Pandi-Perumal SR. CD. Melatonergic drugs in clinical practise. *Arzneimittelforschung.* 2008;58:1–10.

182. Laudon M. F-MA. Therapeutic effects of melatonin receptor agonist on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15:15924–50.